Pathologie du col utérin

Dr R- GROUSSEL

CPMC

2016-2017

Données épidémiologiques

- **Le cancer invasif du col est le 2ème cancer féminin à l'échelle mondiale.**
- **L'incidence :**
  - **4/100.000 en Finlande à 48/100.000 en Colombie**
  - **en France, 12/100.000, en augmentation chez les femmes avant 40 ans.**
- **Les données épidémiologiques ainsi que la biologie moléculaire ont permis de démontrer le rôle des PVH dans la carcinogenèse cervicale**

Les PVH

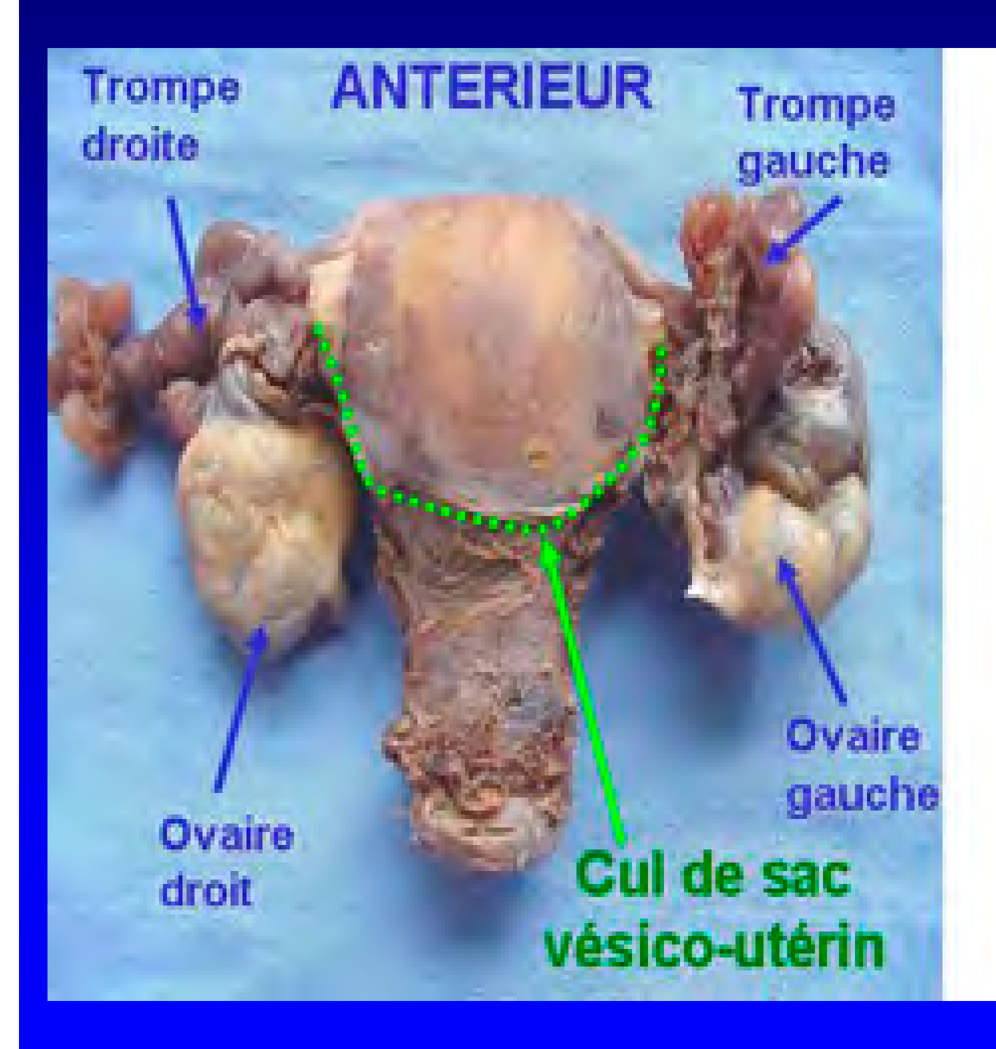
- **Virus de petite taille (55 nm): contient une molécule d'ADN de 8000 paires de nucléotides.**
  - **Dans le cas des PVH oncogènes : le génome du virus s'intègre à l'ADN chromosomique de la cellule infectée et perturbe le cycle cellulaire. Il favorise les lésions de néoplasie intra-épithéliale.**
- **Plus de 100 génotypes sont connus.**
  - **Les PVH 6 et 11 non oncogènes siègent dans les condylomes acuminés ano-génitaux.**
  - **Une quinzaine de PVH oncogènes siègent dans les lésions de haut grade (PVH 16, 18, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).**
- **Dans le col, l'infection virale se produit au niveau de la jonction: présence d'ADN viral à l'état épisomal dans les assises basales.**

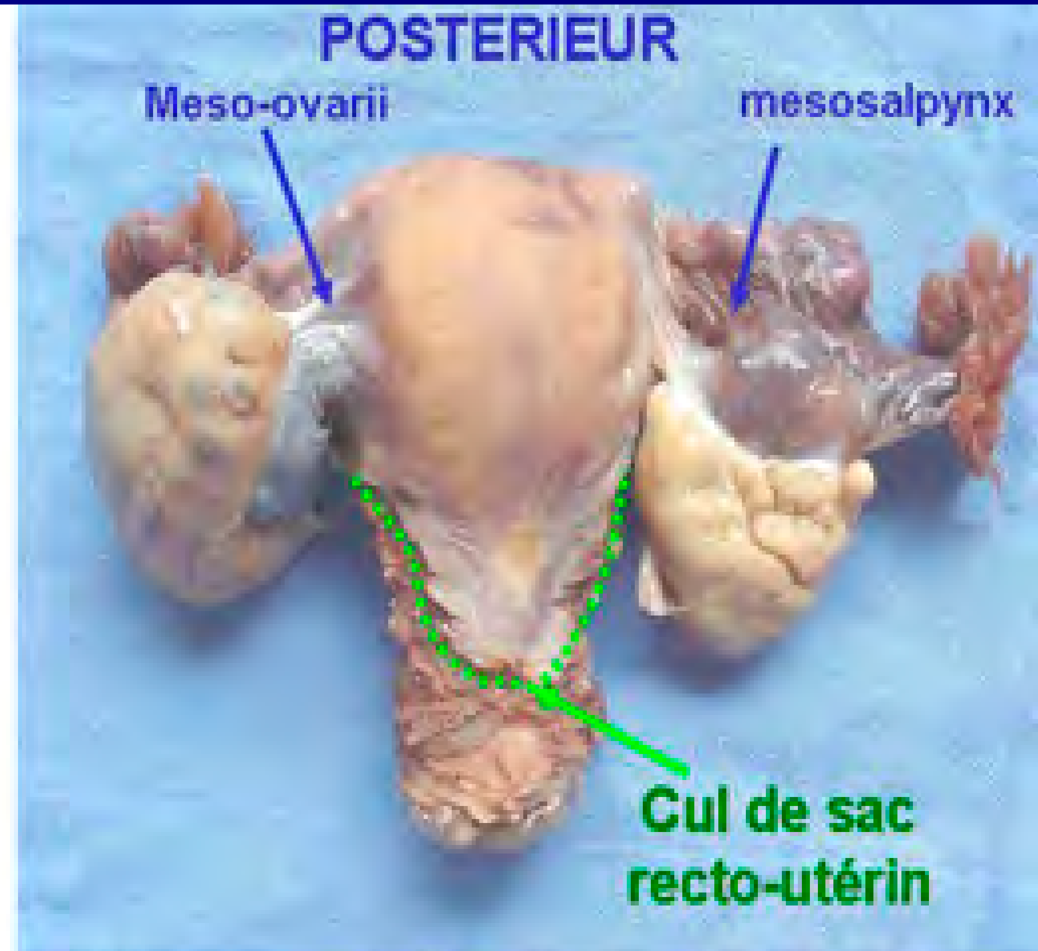
Rappel anatomique

Haut
Péritoine
Utérus
Col
Vessie
A
Antérieur
P
Postérieur
Vagin
Rectum
Bas

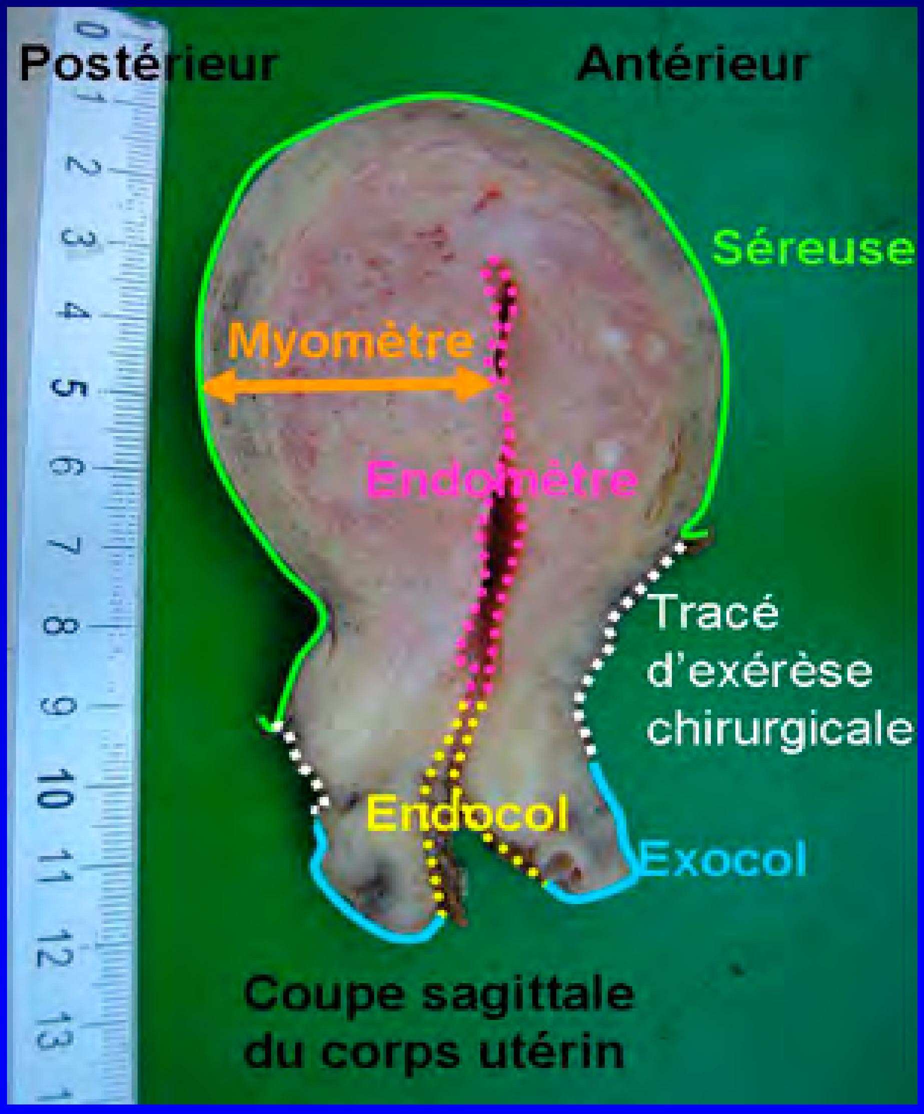
Trompe
Ovaire
Vessie
Urètre
Utérus
Col de l'utérus
Rectum
Vagin

Rappel anatomique

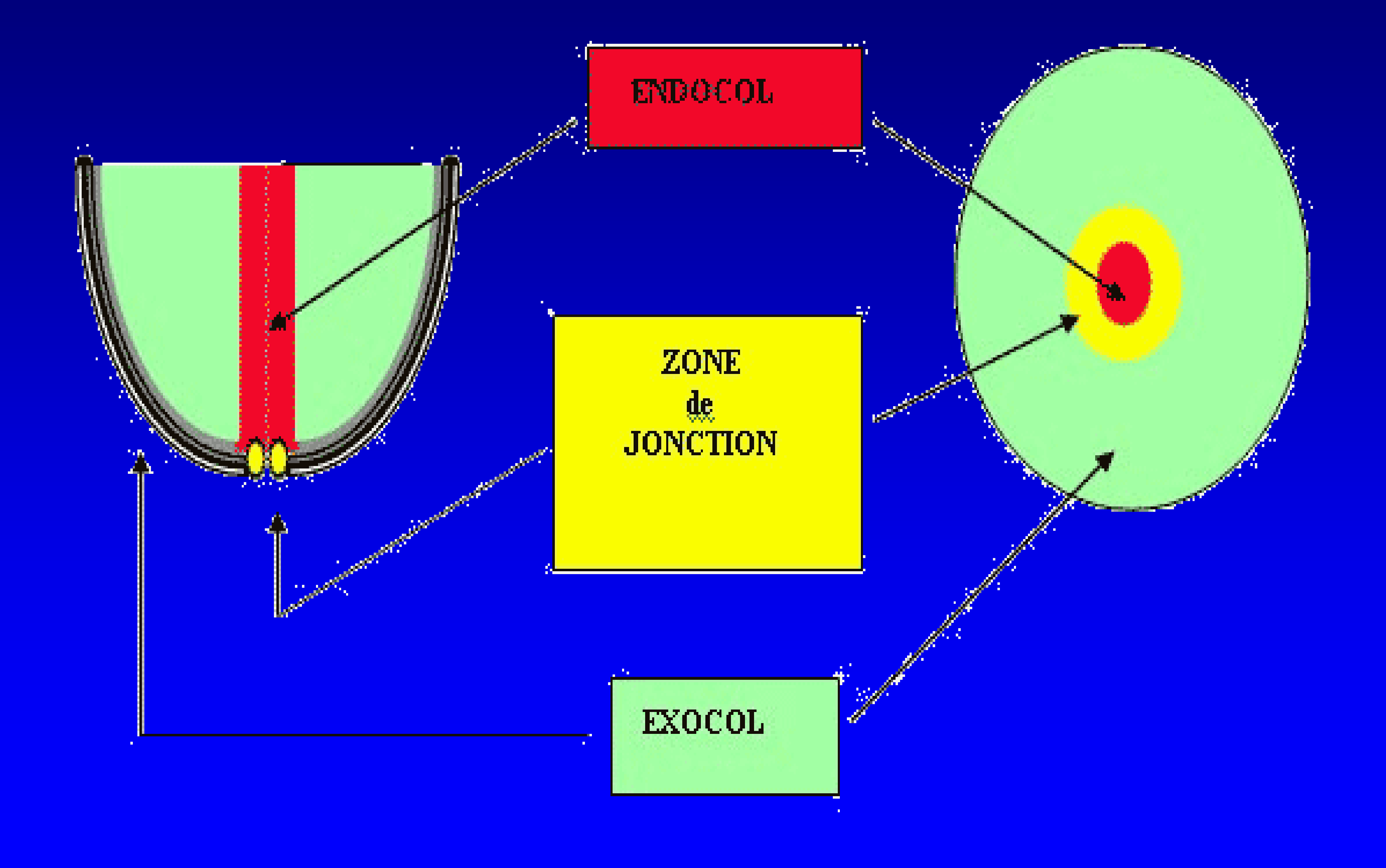




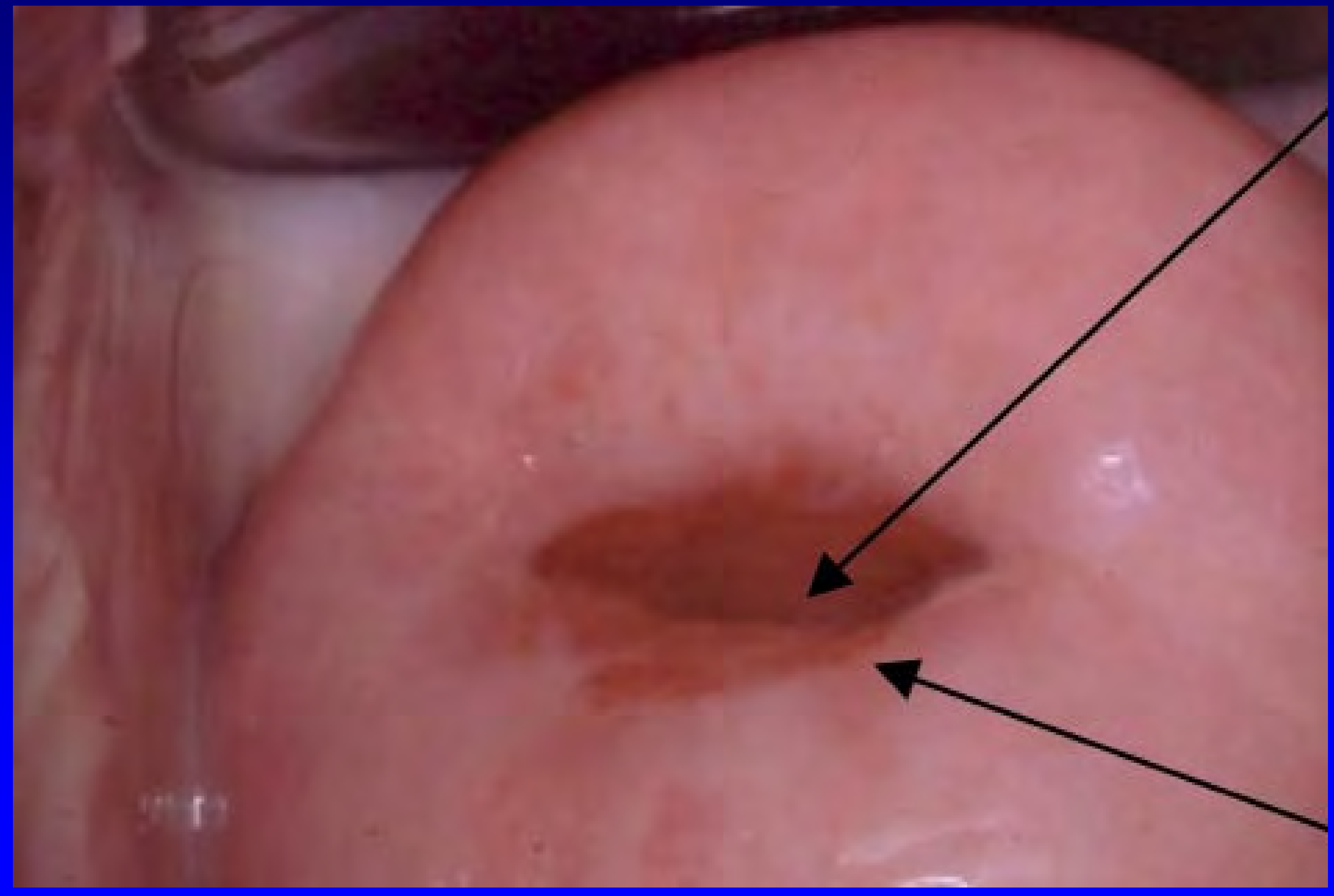
Rappel anatomique



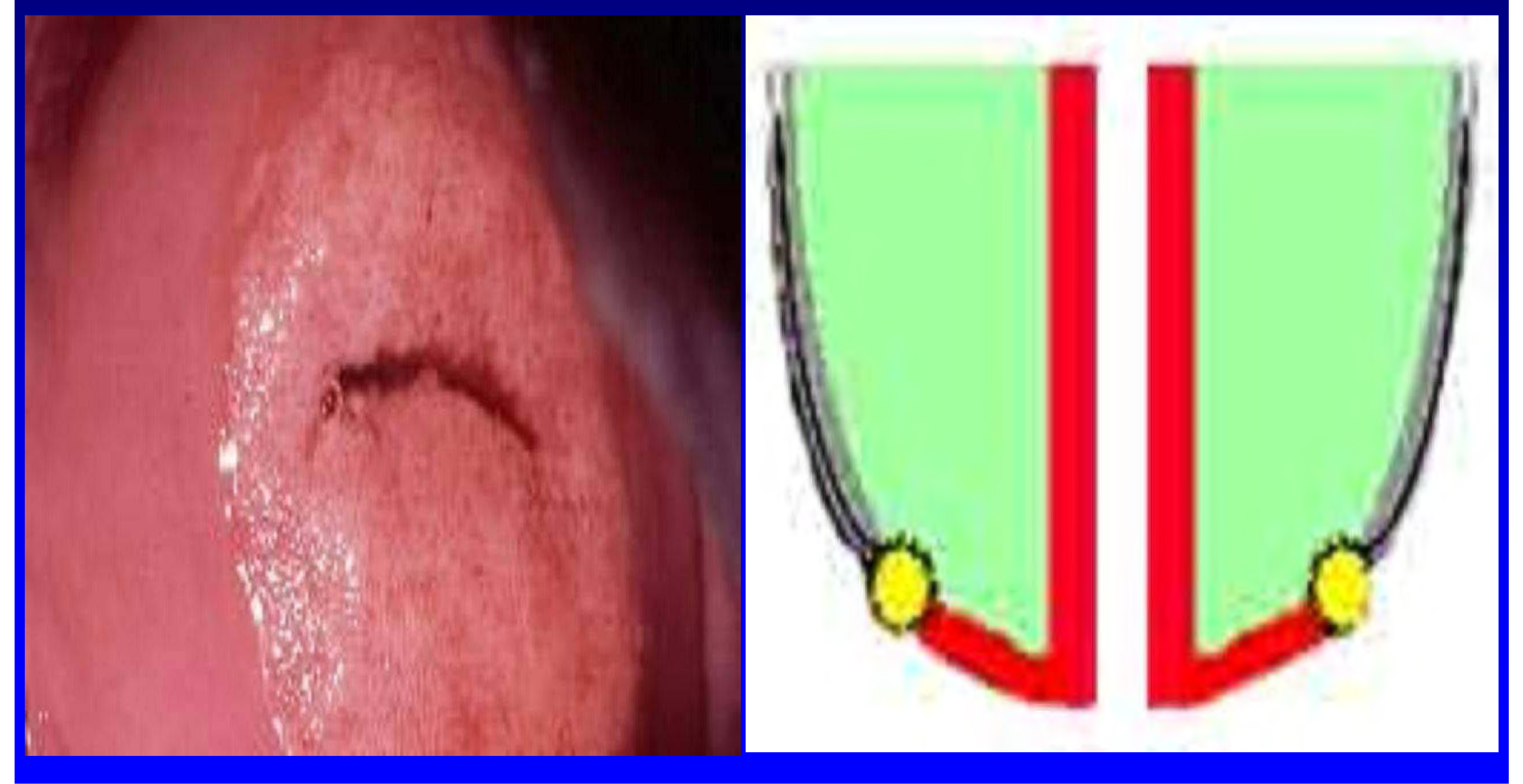
Rappel anatomique



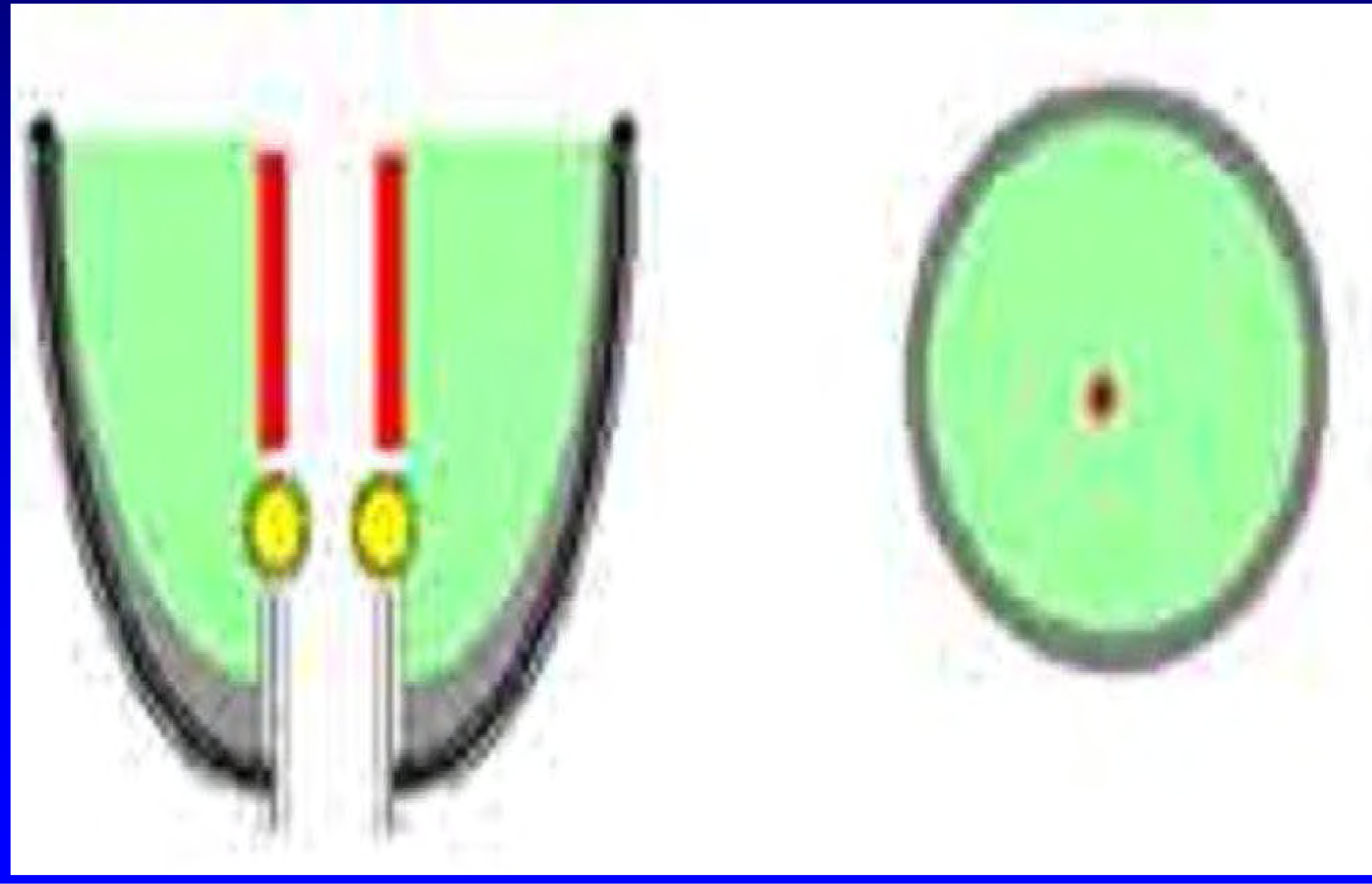
Rappel anatomique



Ectropion de la femme jeune



Col de la femme méopausée



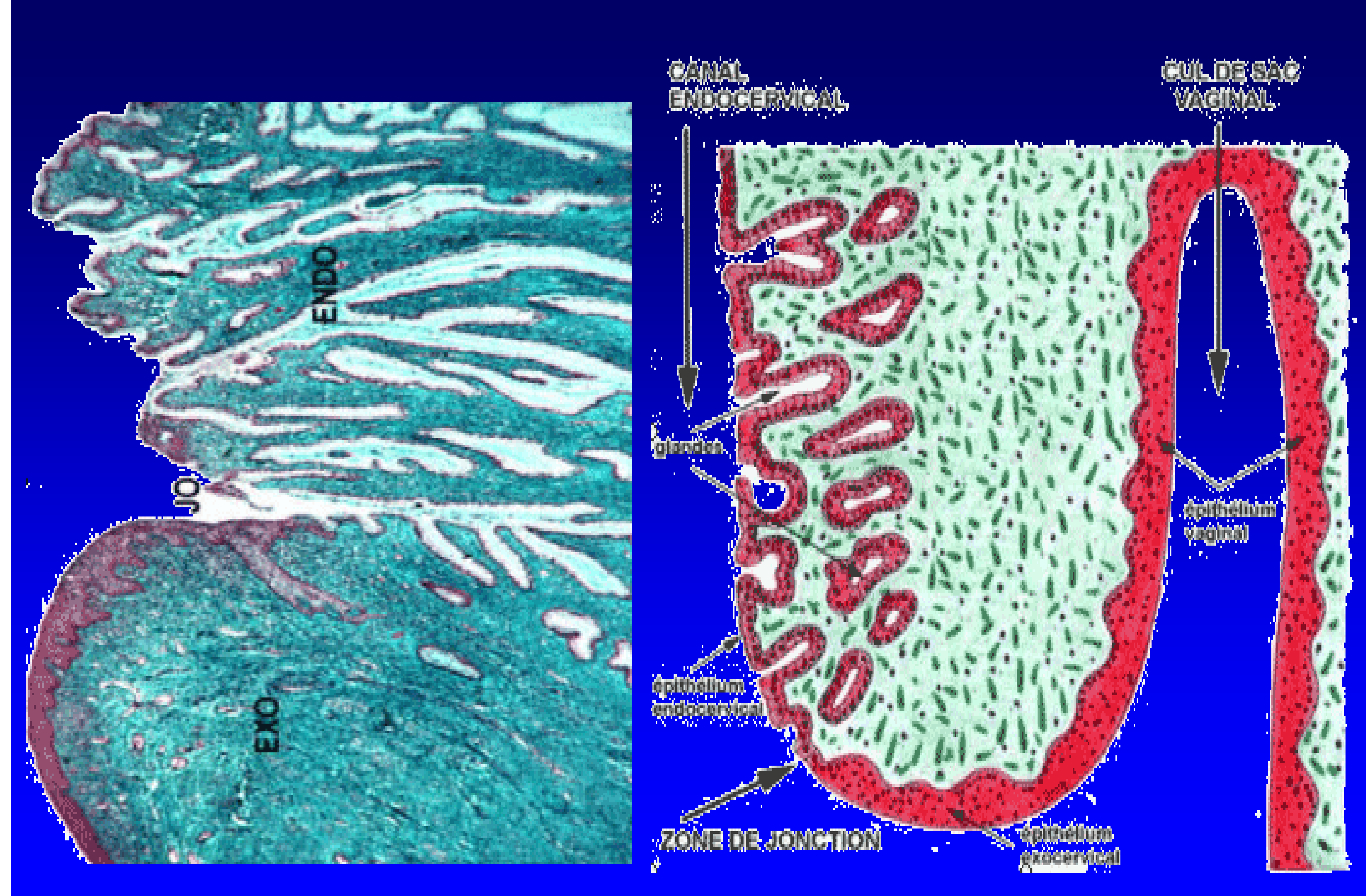
RAPPEL HISTOLOGIQUE

a) L'endocol : bordé de cellules cylindriques hautes mucosécrétantes

b) L'exocol : Tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé.

c) La zone d'affrontement.

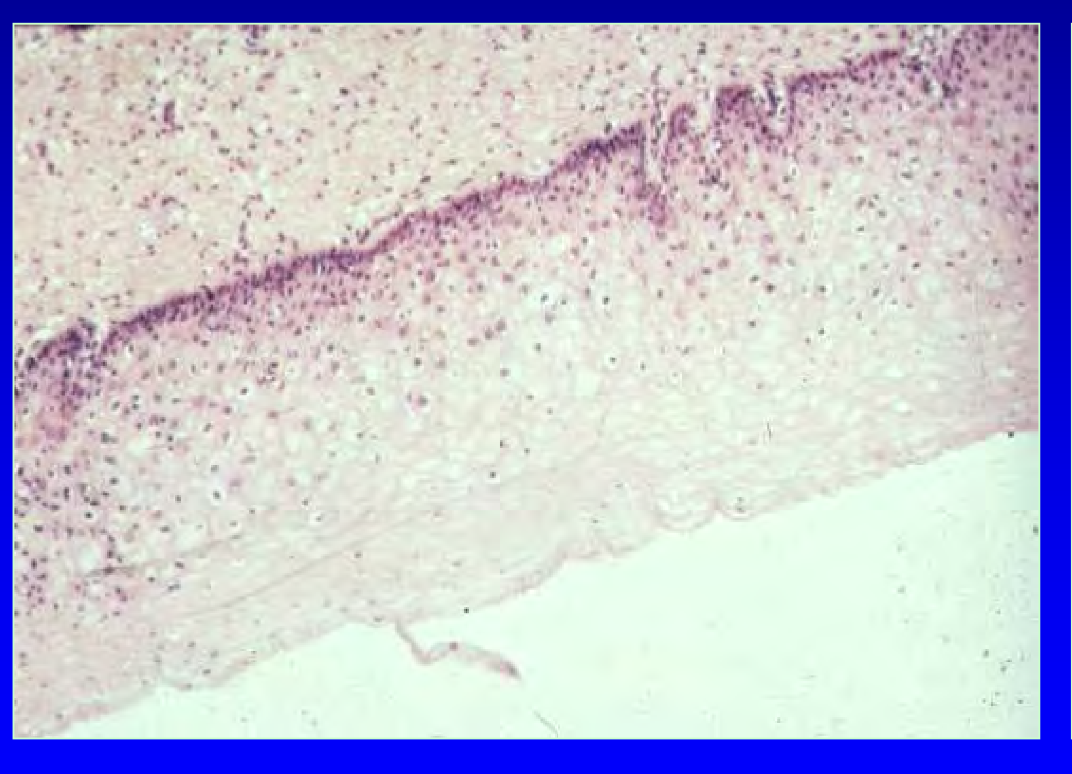
- C'est à ce niveau que vont se dérouler le plus souvent les processus: de métaplasie
de dysplasie
de carcinome.

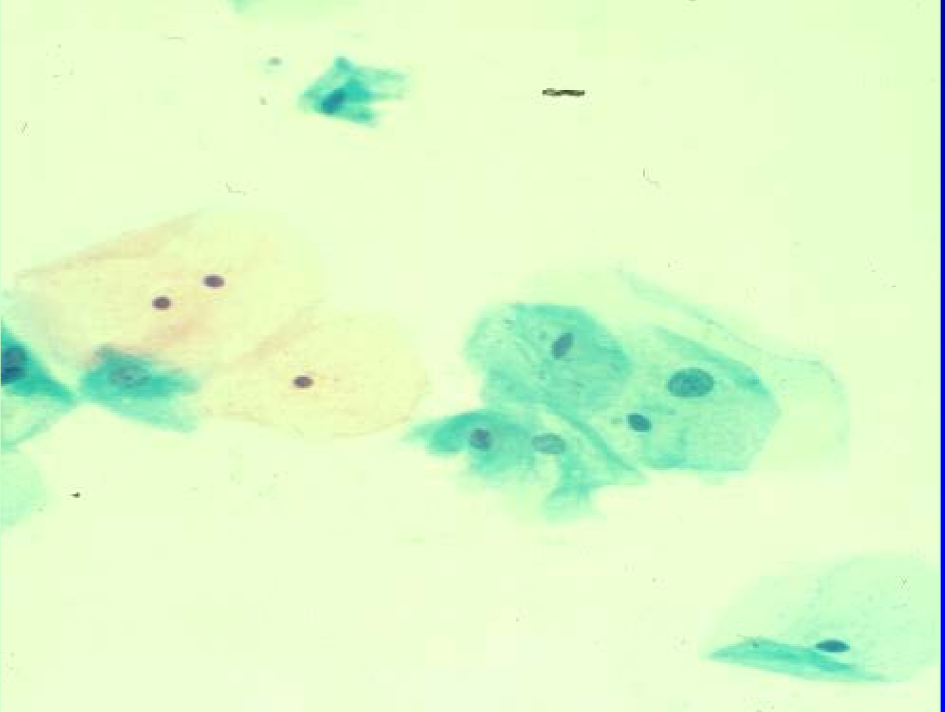

ENDO
JC
EXO
CANAL ENDOCERVICAL
CUL DE SAC VAGINAL
glandes
épithélium vaginal
épithélium endocervical
ZONE DE JONCTION
épithélium exocervical

Le trépied cyto-colpo-histologique

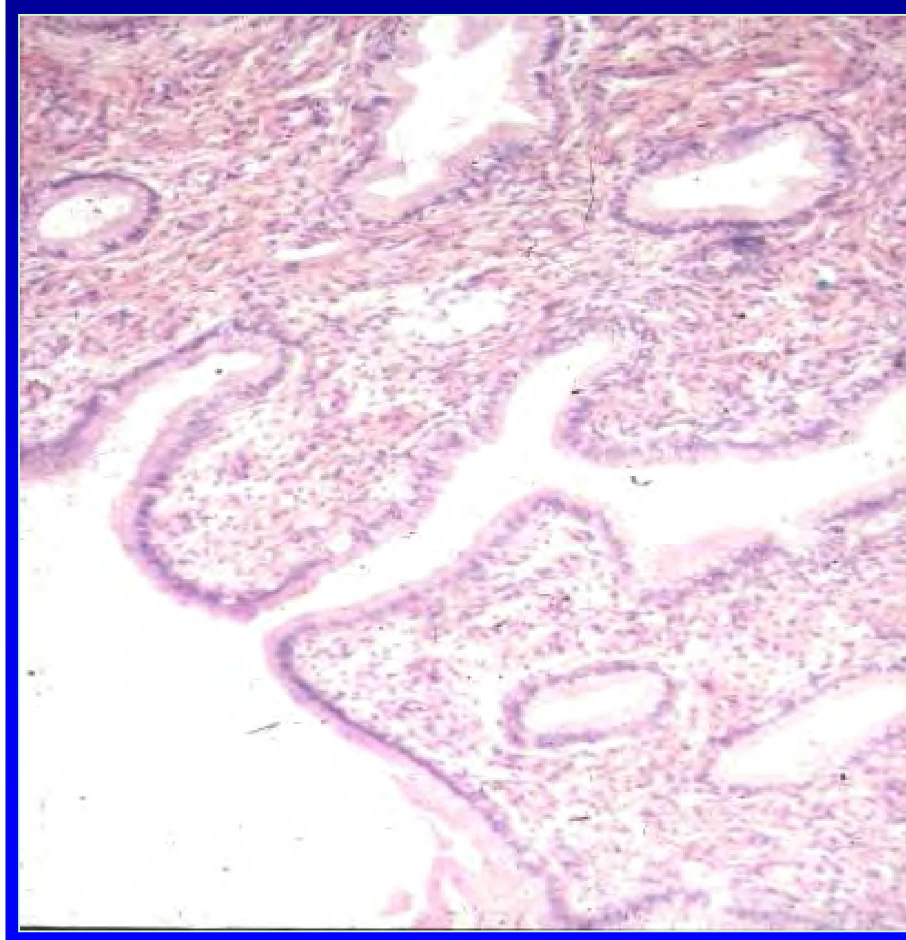
- Le diagnostic des lésions précancéreuses du col revient encore au trépied cyto-colpo-histologique.
- Les virus PVH ne se cultivent pas, seule la biologie moléculaire avec ses techniques d'hybridation permet de les typer
- Pour les femmes à risque, ces techniques permettent :
  - de préciser le diagnostic,
  - d'ébaucher le pronostic,
  - d'affiner nos conduites thérapeutiques.

Exocol



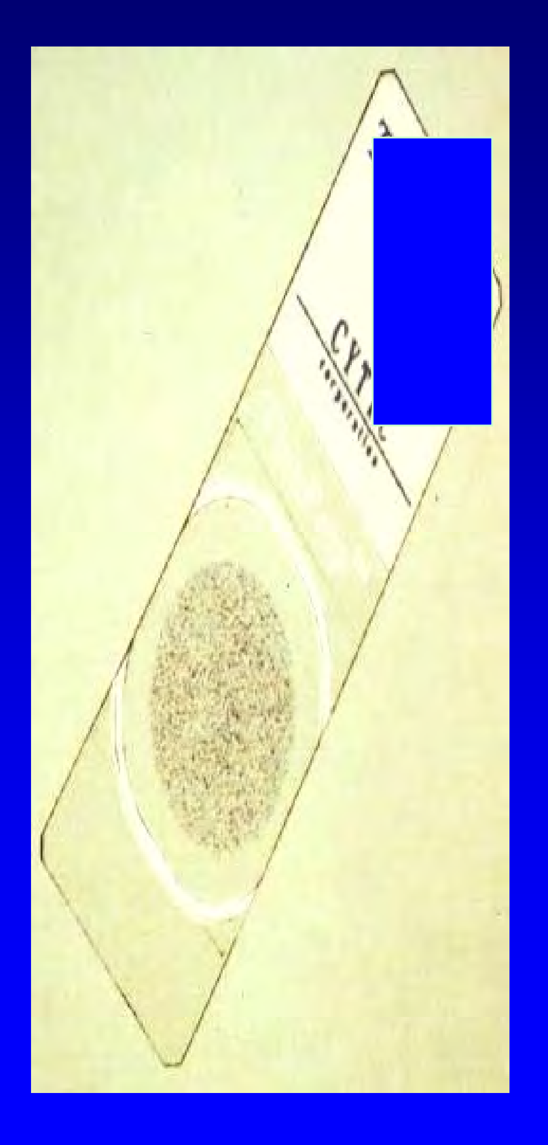


Endocol



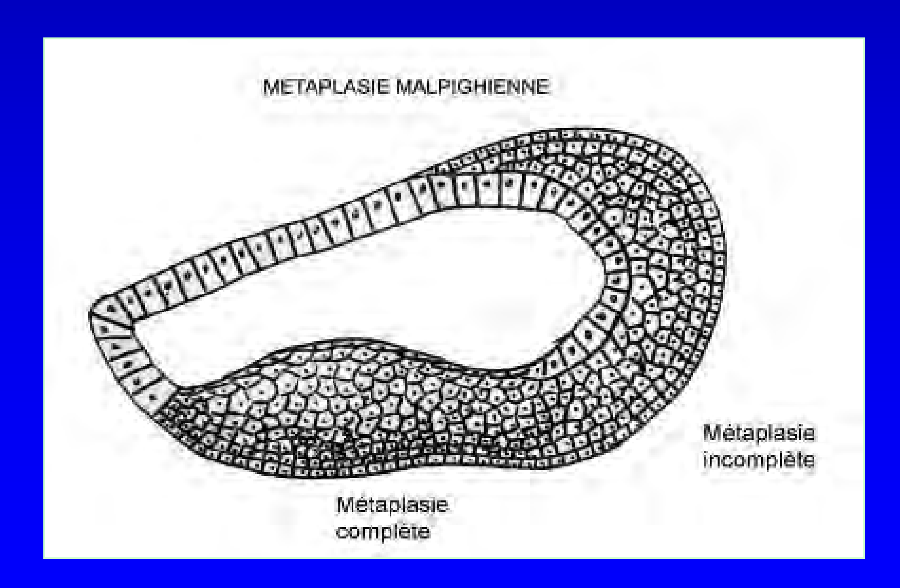
Techniques frottis conventionnel et en couche mince

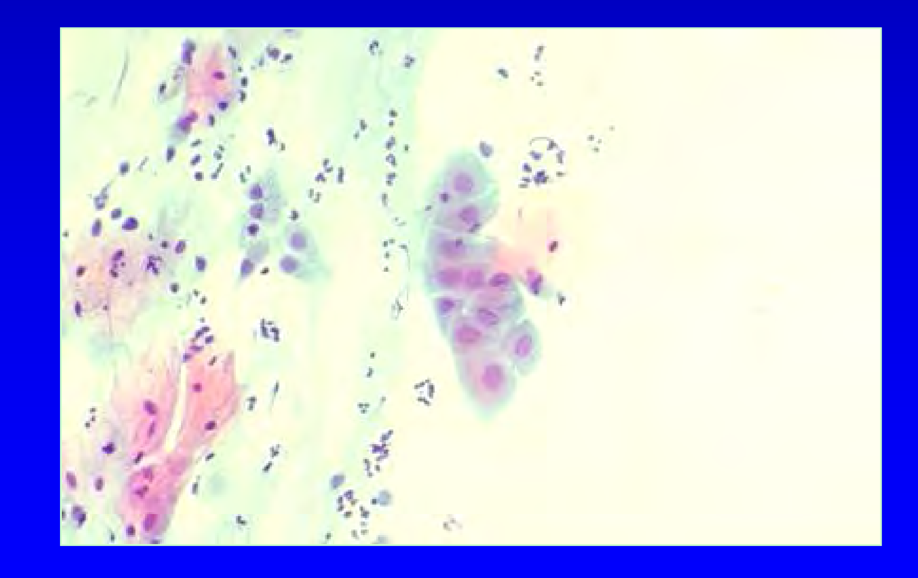




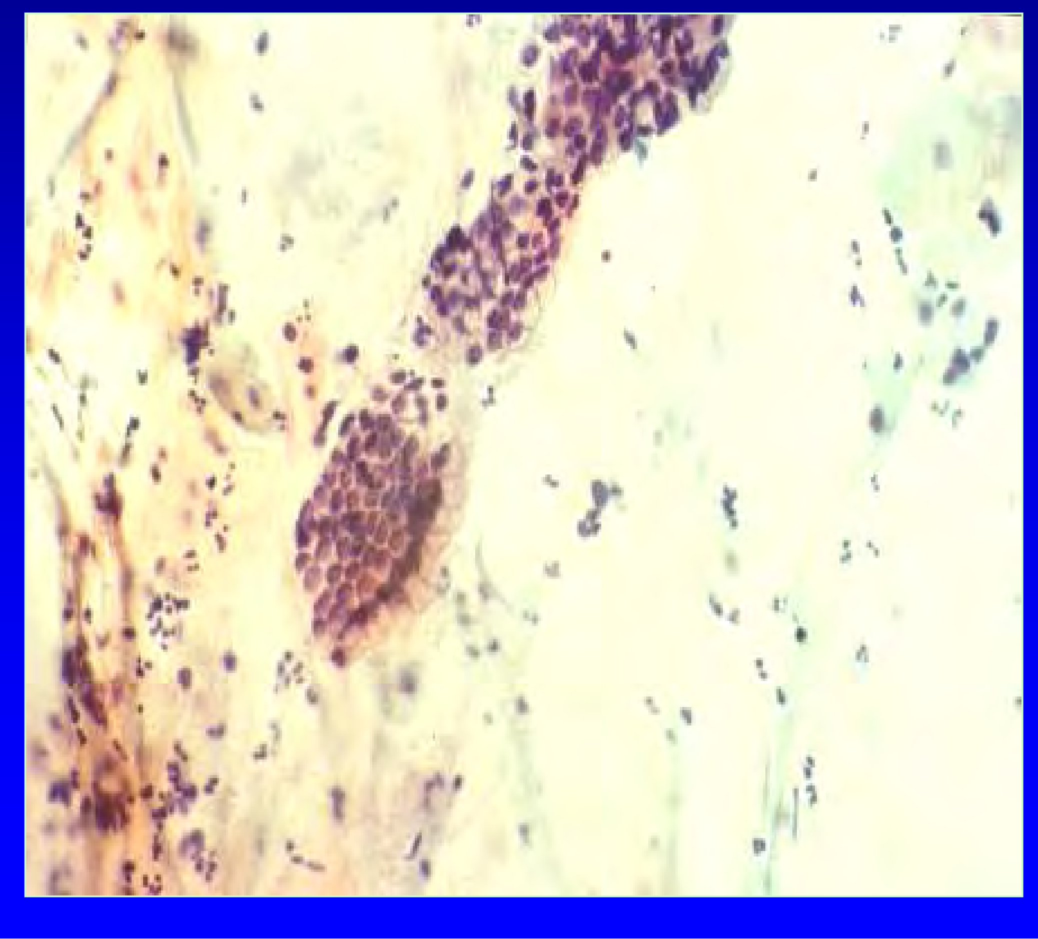
La métaplasie

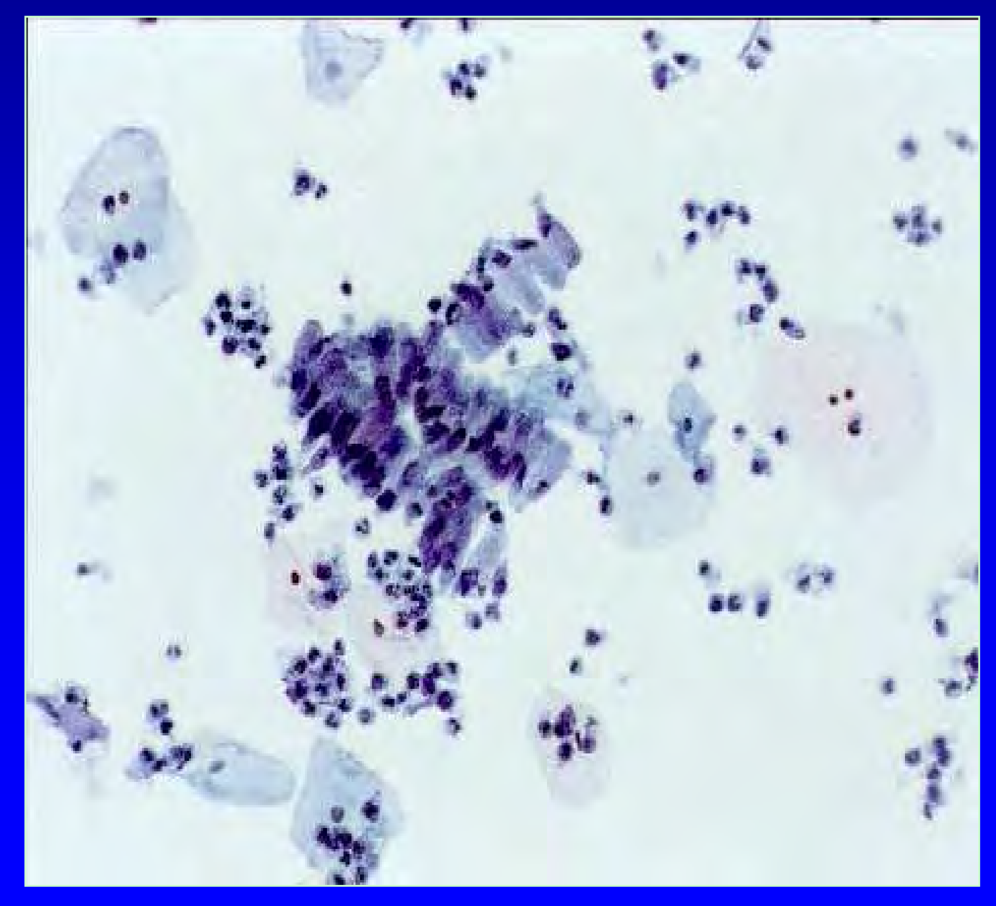
- **Elle peut être incomplète**
- **Ou totale : tout vestige glandulaire ayant disparu**
- **Elle a lieu en surface et dans les glandes.**
- **Sur les frottis: cellules endocervicales dédifférenciées dégénératives, cellules parabasales de remaniement, cellules métaplasiques malpighiennes au cytoplasme étoilé.**



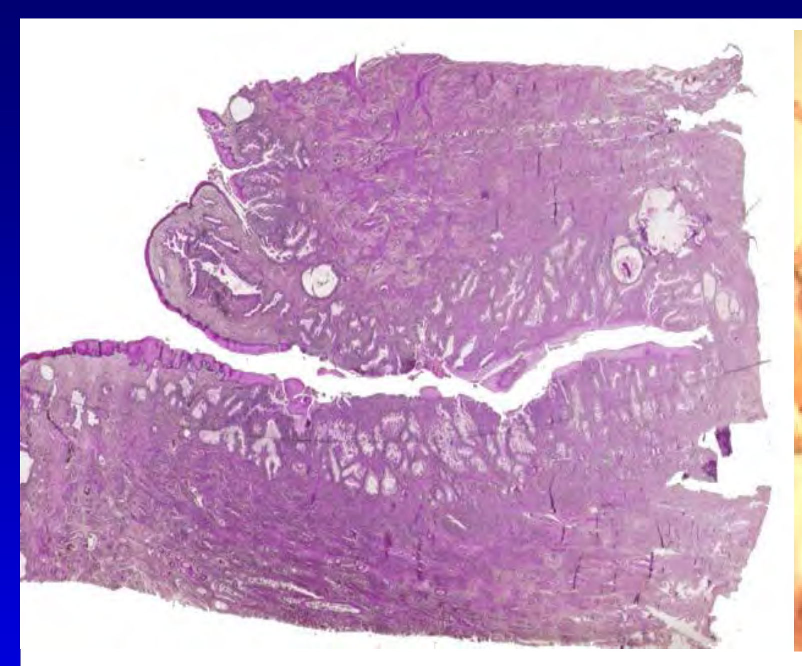


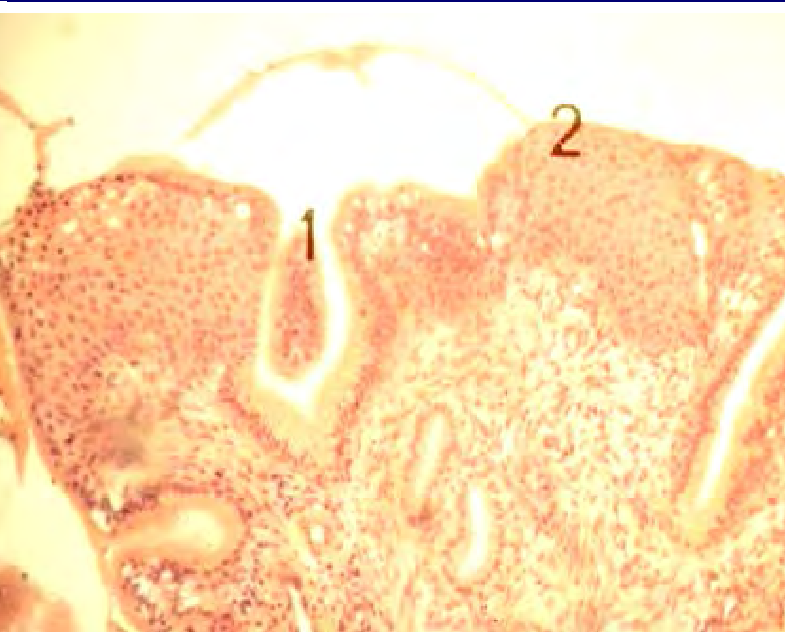
Cellules endocervicales





Métaplasie malpighienne

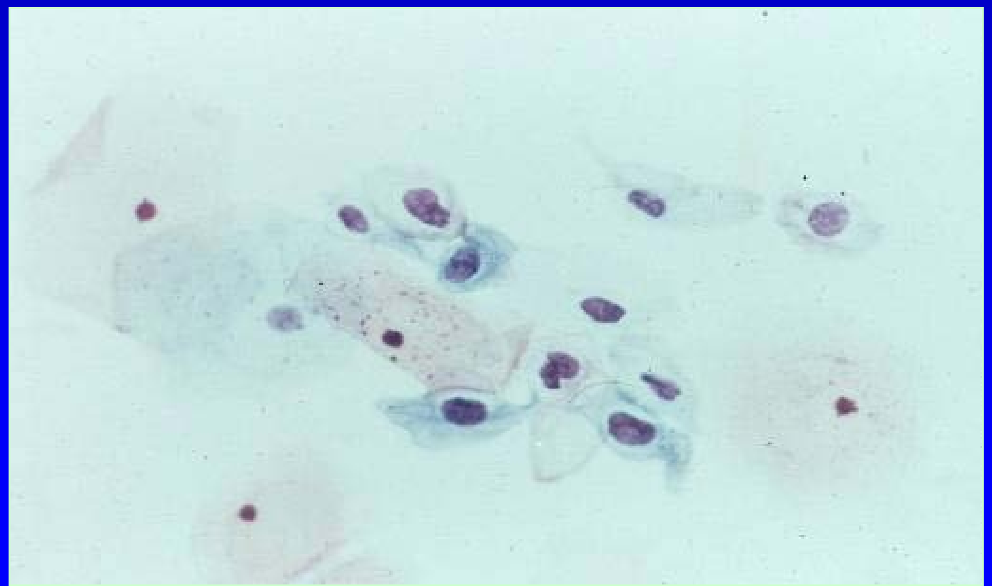




Les Dysplasies malpighiennes

DEFINITION :

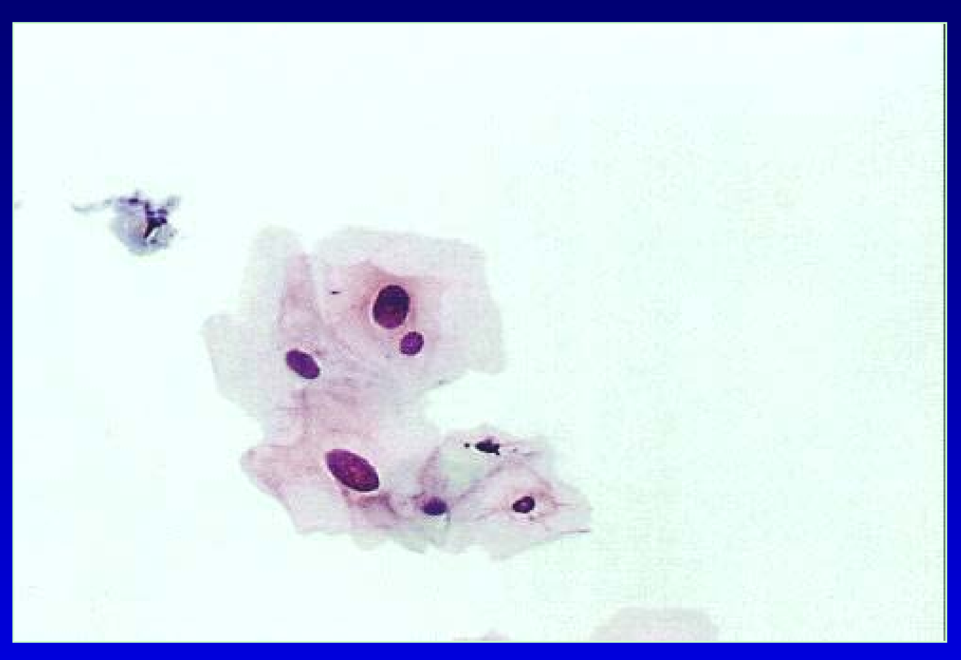
- Il s'agit d'anomalies du développement et du renouvellement de la muqueuse :
- Elles se produisent
  - Soit dans l'épithélium malpighien exocervical.
  - Soit dans les zones de métaplasie épidermoïde endocervicales, dans les glandes.



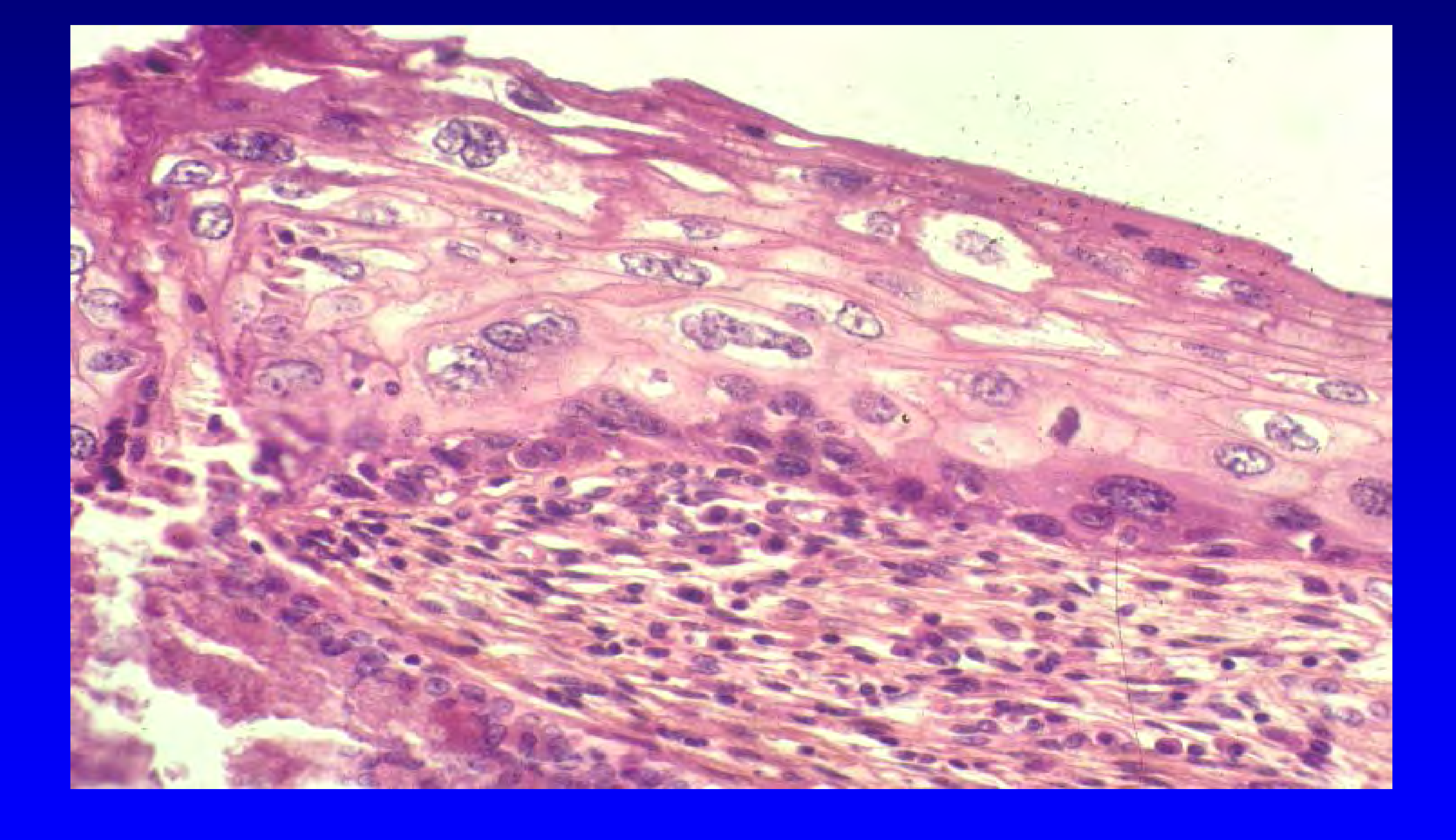
Dysplasie

- **Dysplasie légère, modérée, sévère**
- **La différence entre dysplasie sévère et carcinome in situ est imprécise (CIN3/CIS) .**
- **Le diagnostic se fait :**
  - **sur la cytologie, mise en évidence des anomalies cytologiques.**
  - **et sur l'histologie, mise en évidence des anomalies architecturales.**

Koïlocytes (CIN1)







HPV

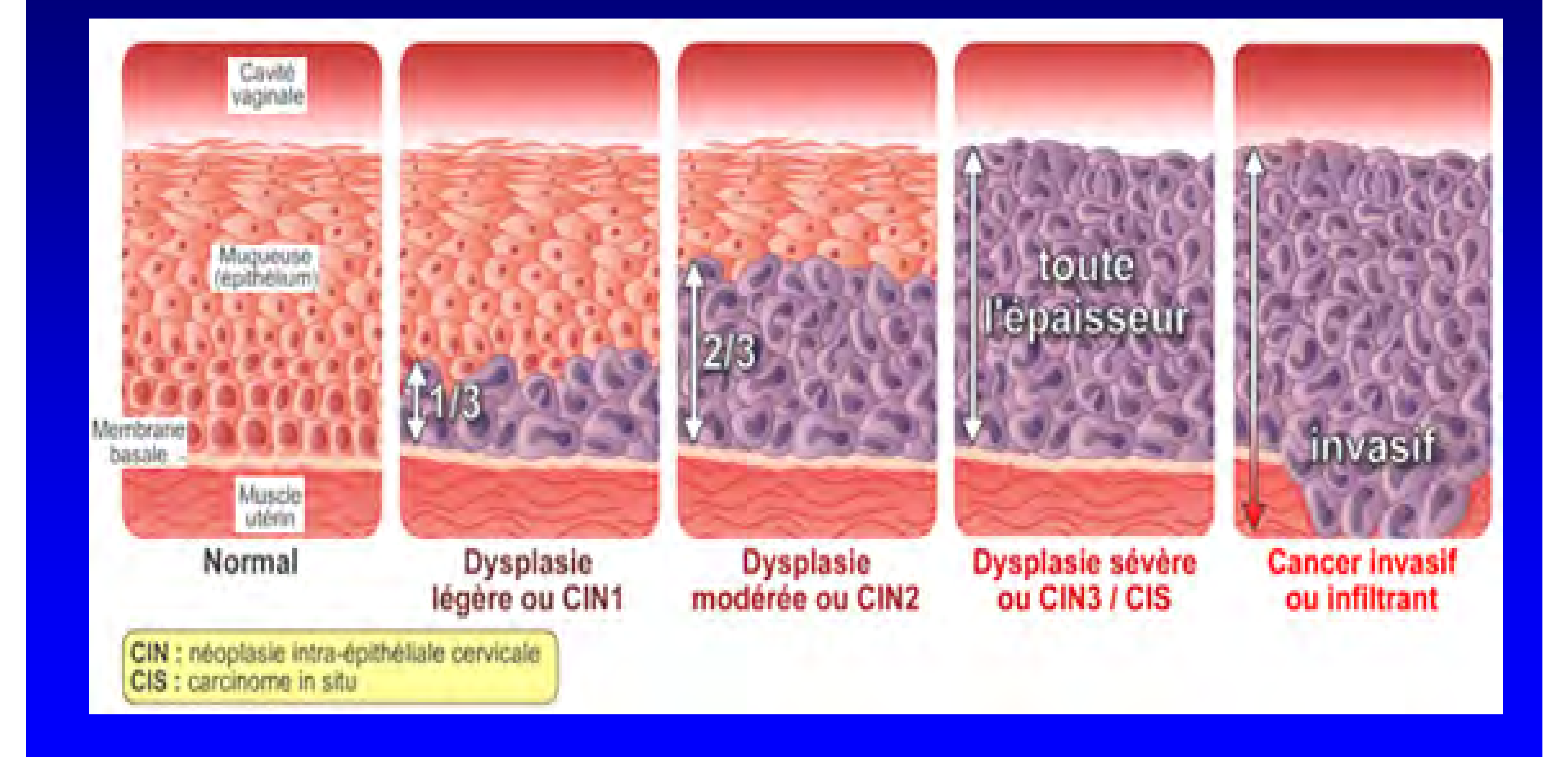






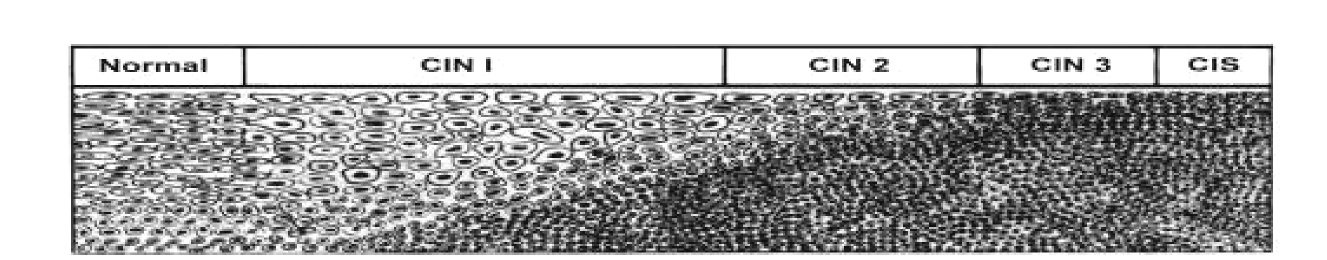
Condylome plan

Correspondance cyto-histologique



Les Dysplasies

- En 1961 appelées dysplasies par Palmer et De Brux : légère, modérée, sévère.
- Pour Richart, il serait préférable de parler de néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN).
  - de grade I = dysplasie légère
  - de grade II = dysplasie modérée
  - de grade III = dysplasie sévère et carcinome in situ
- Depuis Décembre 1988: Low ou high grad squamous intra epithelial lesions (SIL)



Les carcinomes in situ (CIN3)

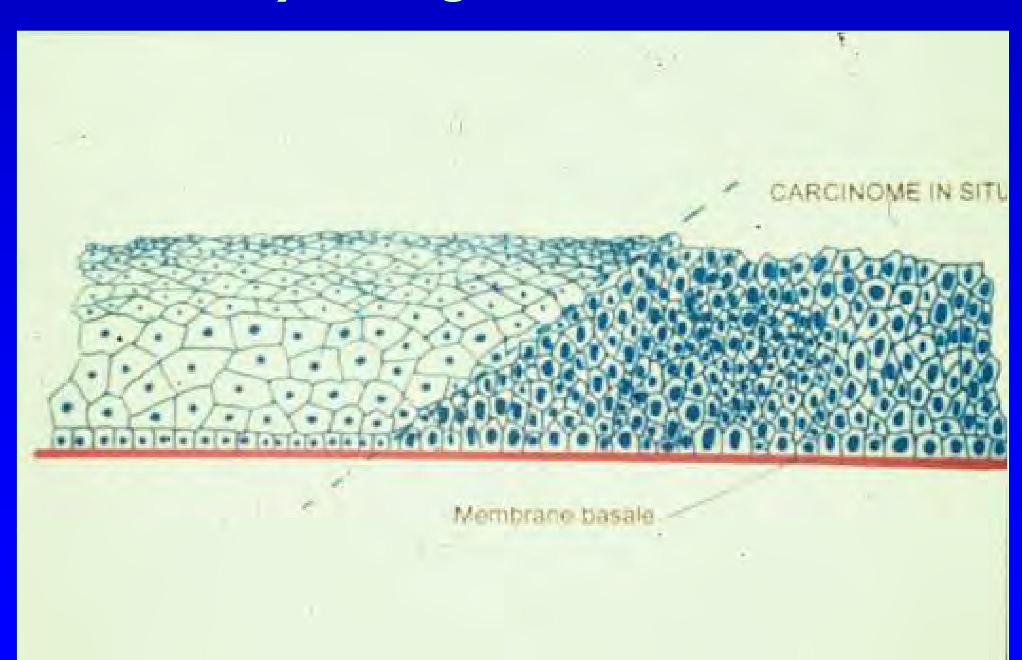
Interprétation histologique : étude analytique d'un certain nombre de critères.

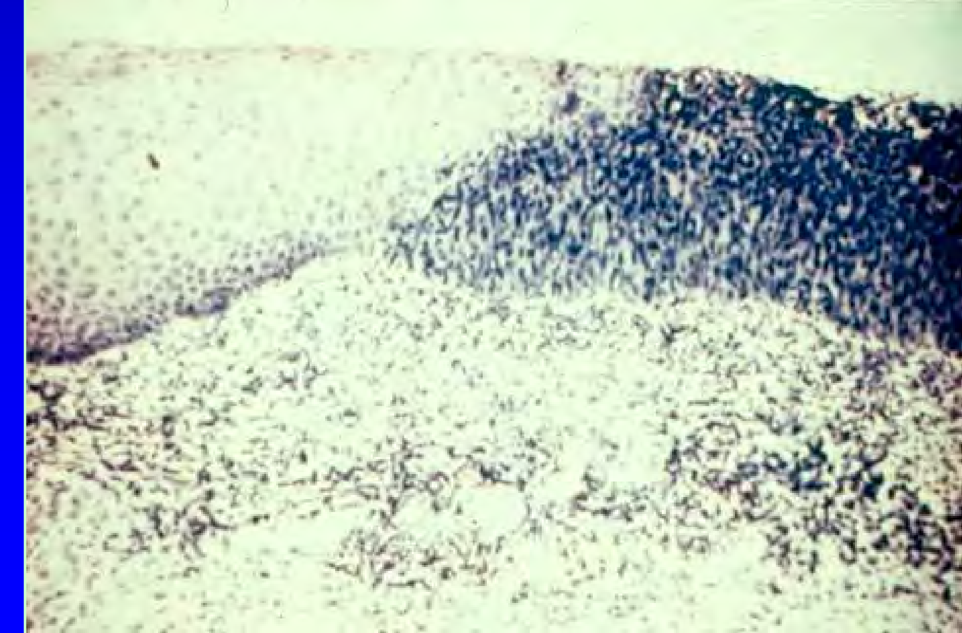
1) Les critères cytologiques.

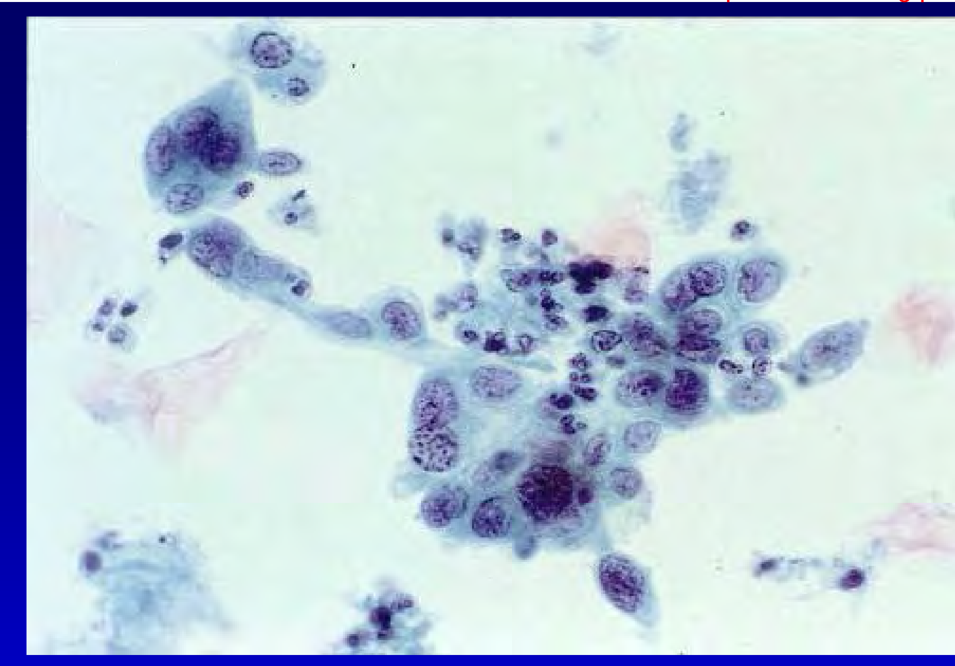
2) Les critères architecturaux.

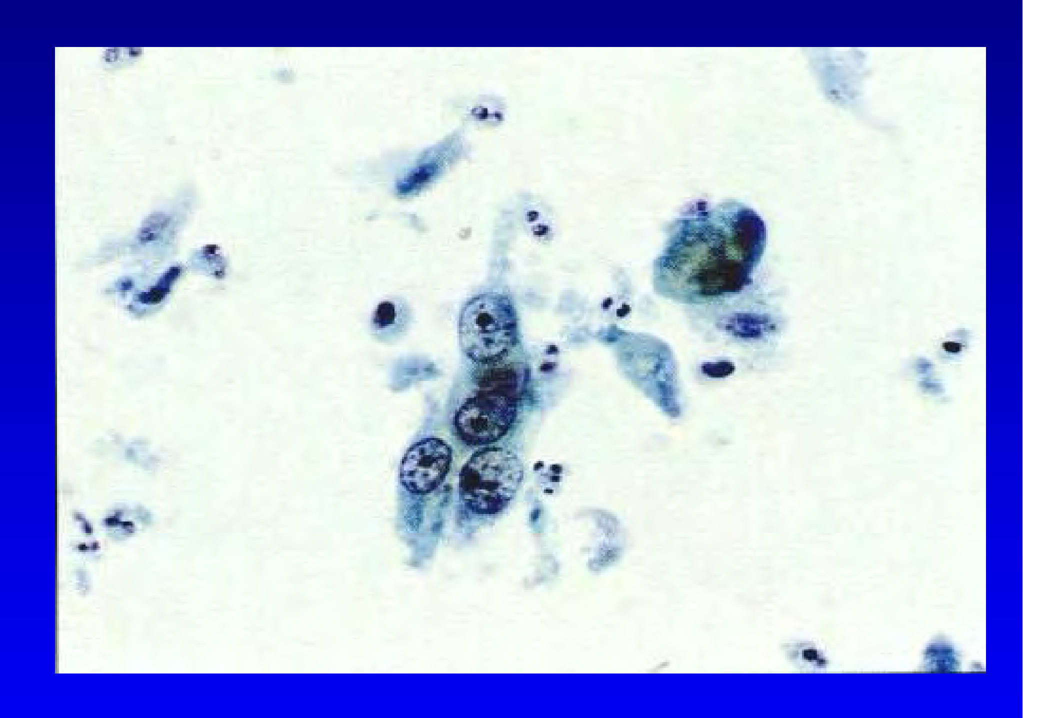
3) Rapport de l'épithélium avec le conjonctif.

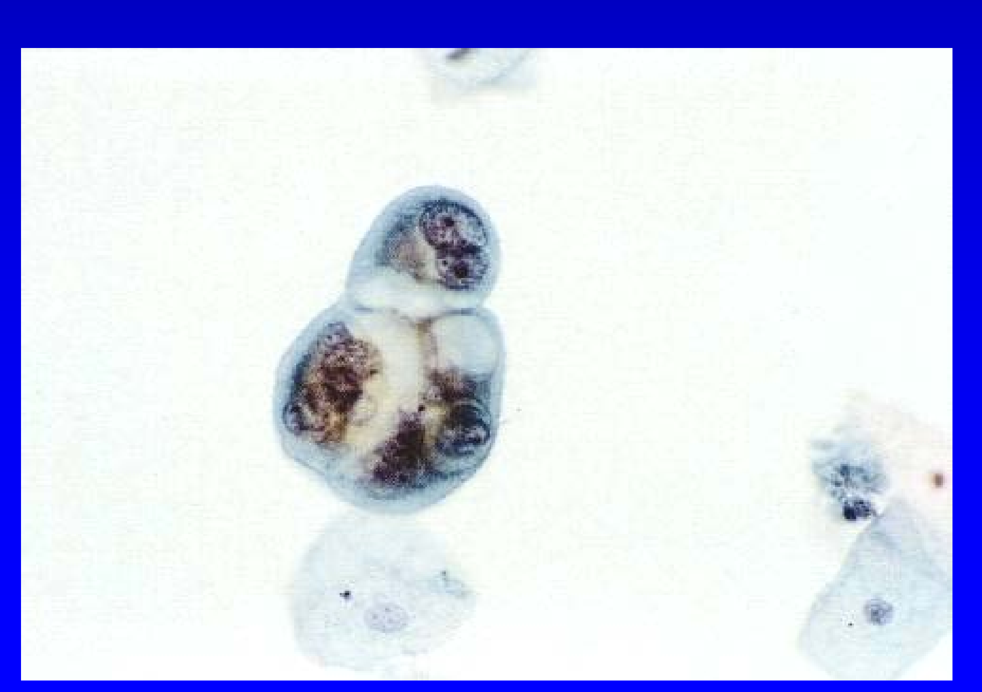
4) Les glandes endocervicales







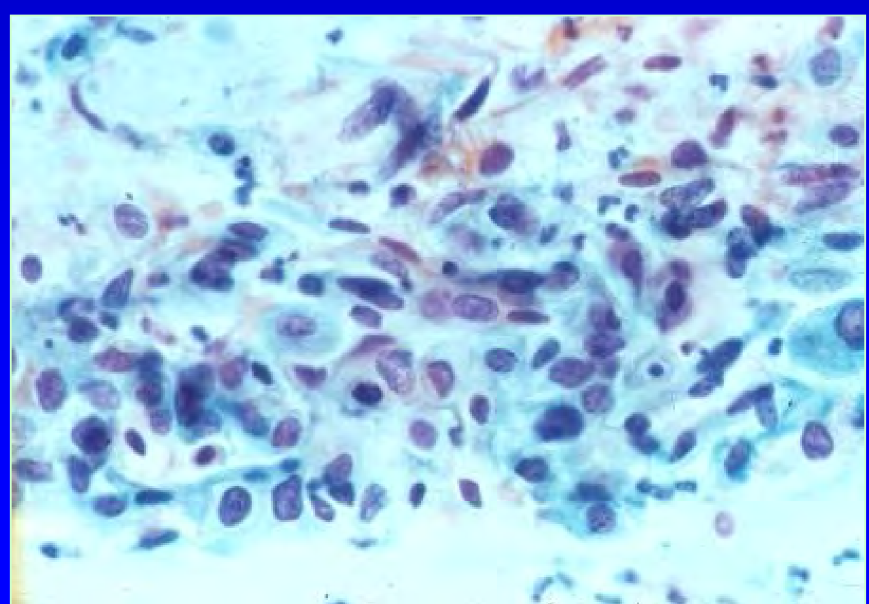


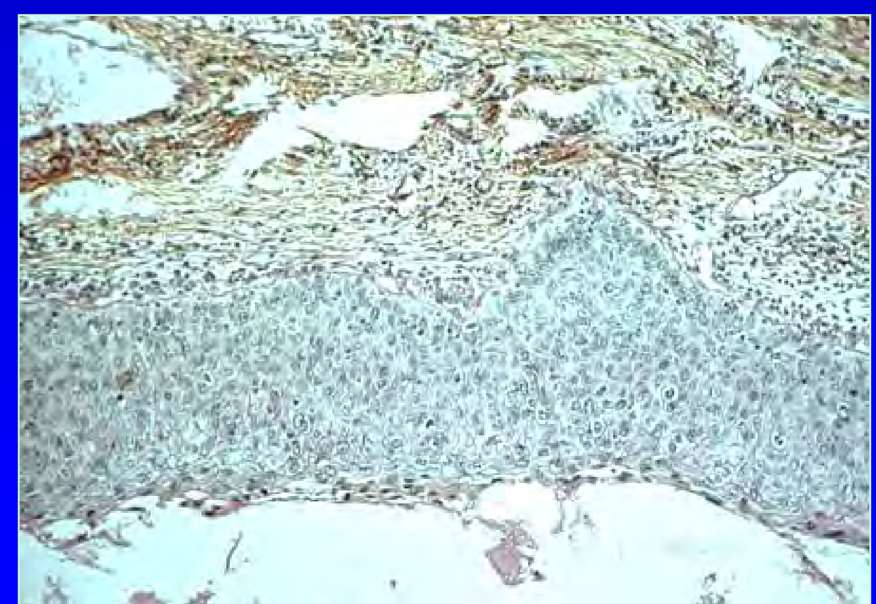


Cancer intra épithélial (CIN3)

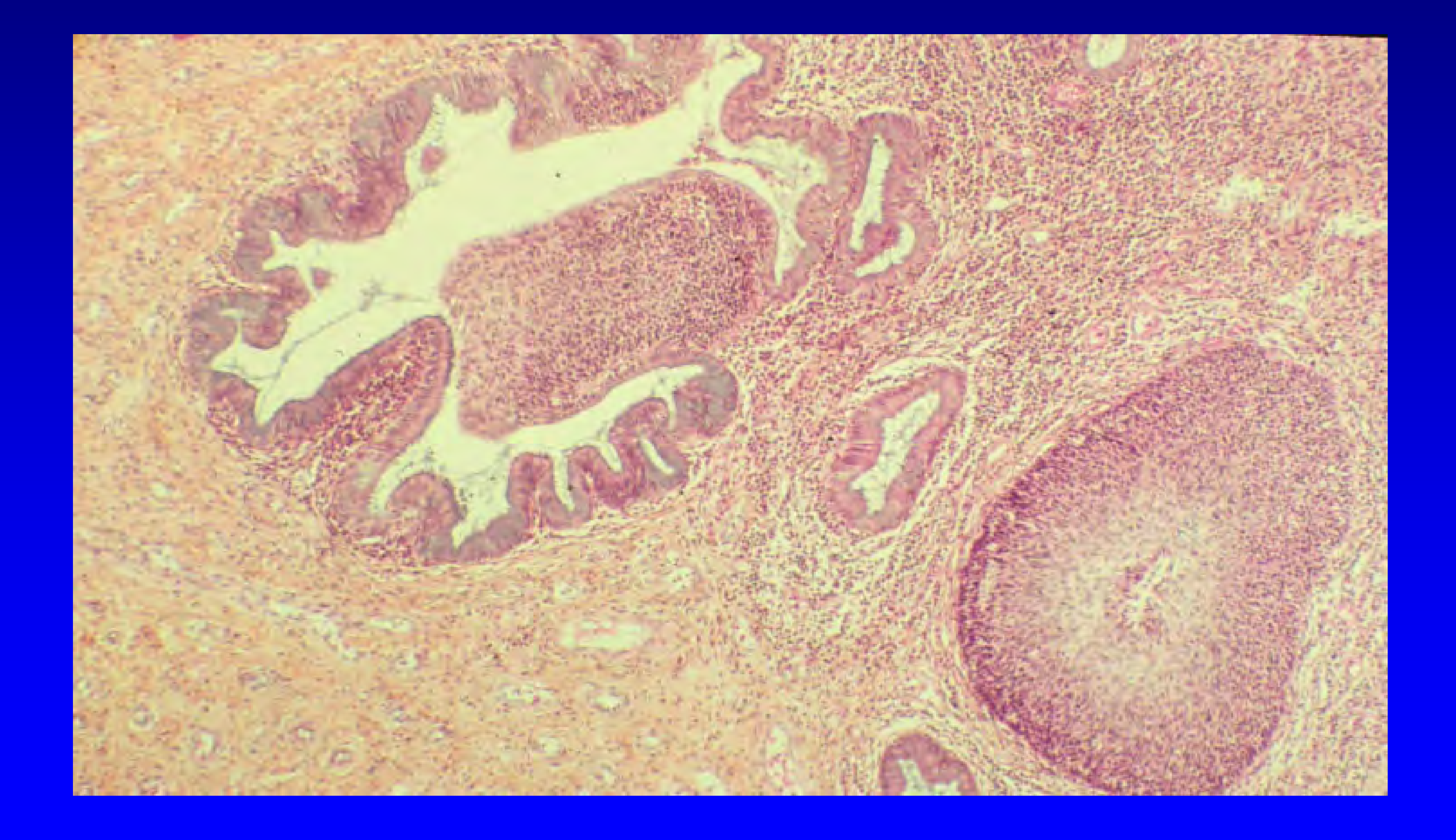
Définition :

- **Lésion ayant tous les caractères cytologiques et architecturaux d'un carcinome, mais limitée à l'épithélium de surface de l'exocol et ou de l'endocol.**
- **Il ne franchit pas la membrane basale, et ne s'accompagne**
  - **ni d'extension lymphatique**
  - **ni de métastase.**

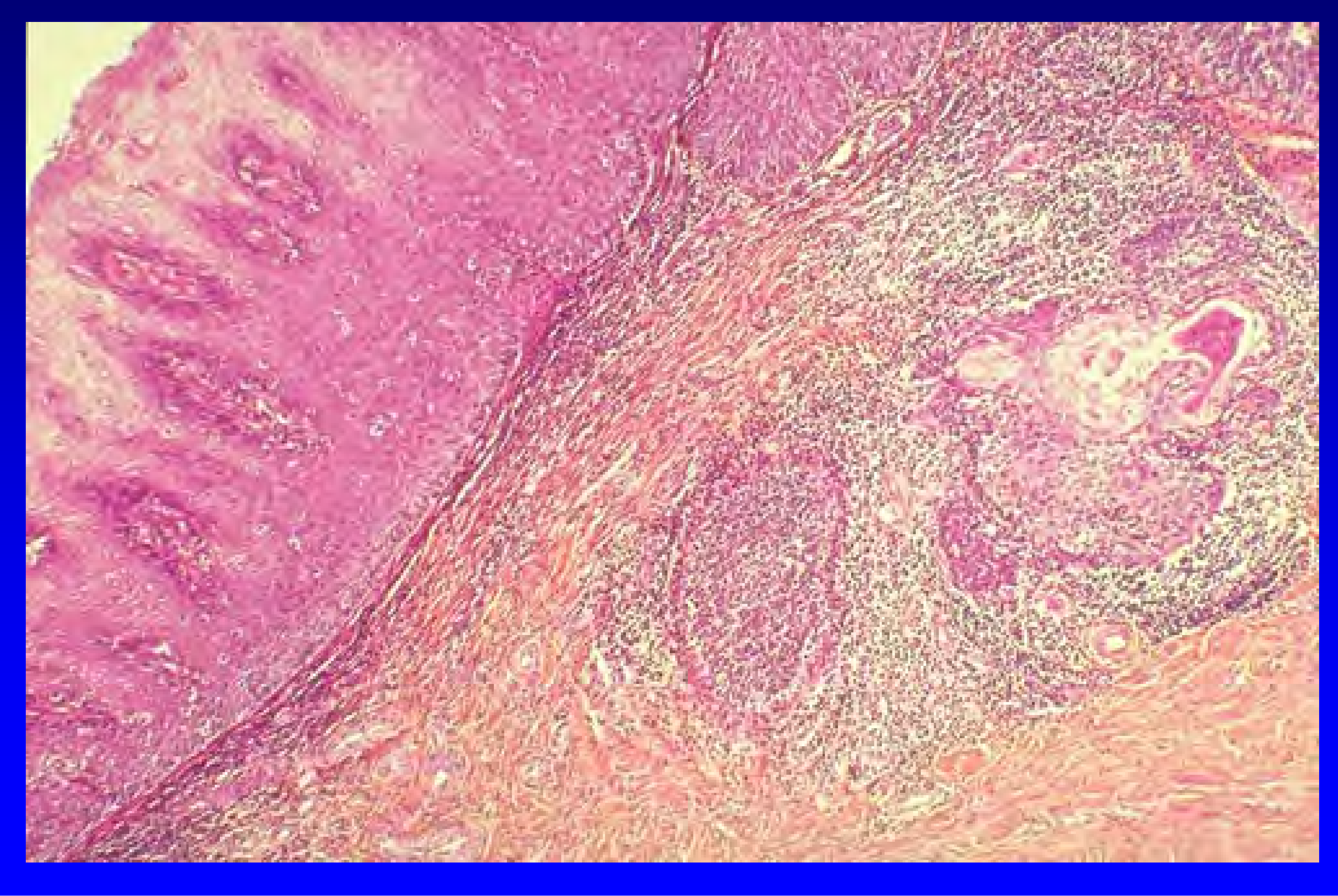




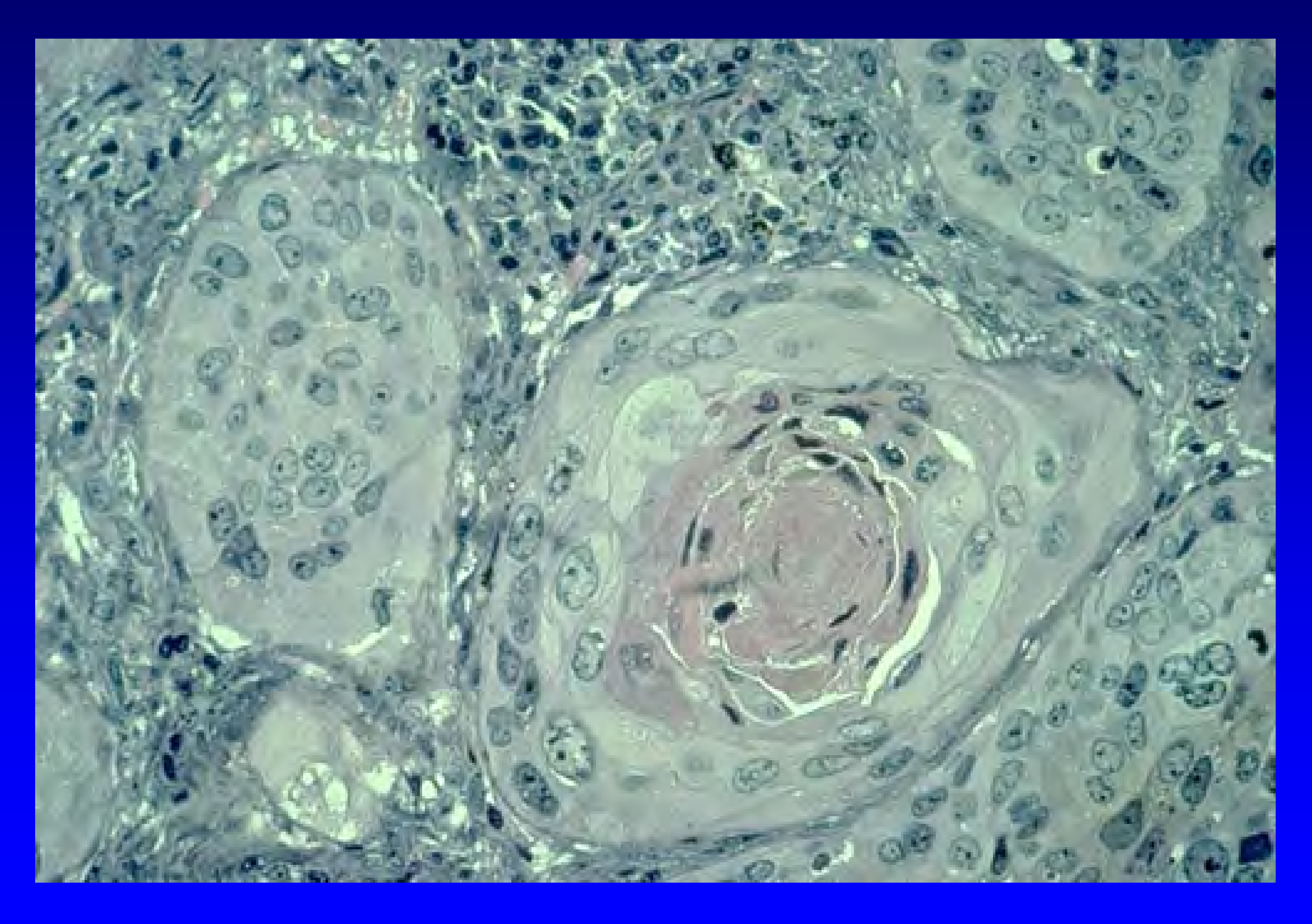
Extension dans les glande de CIN3

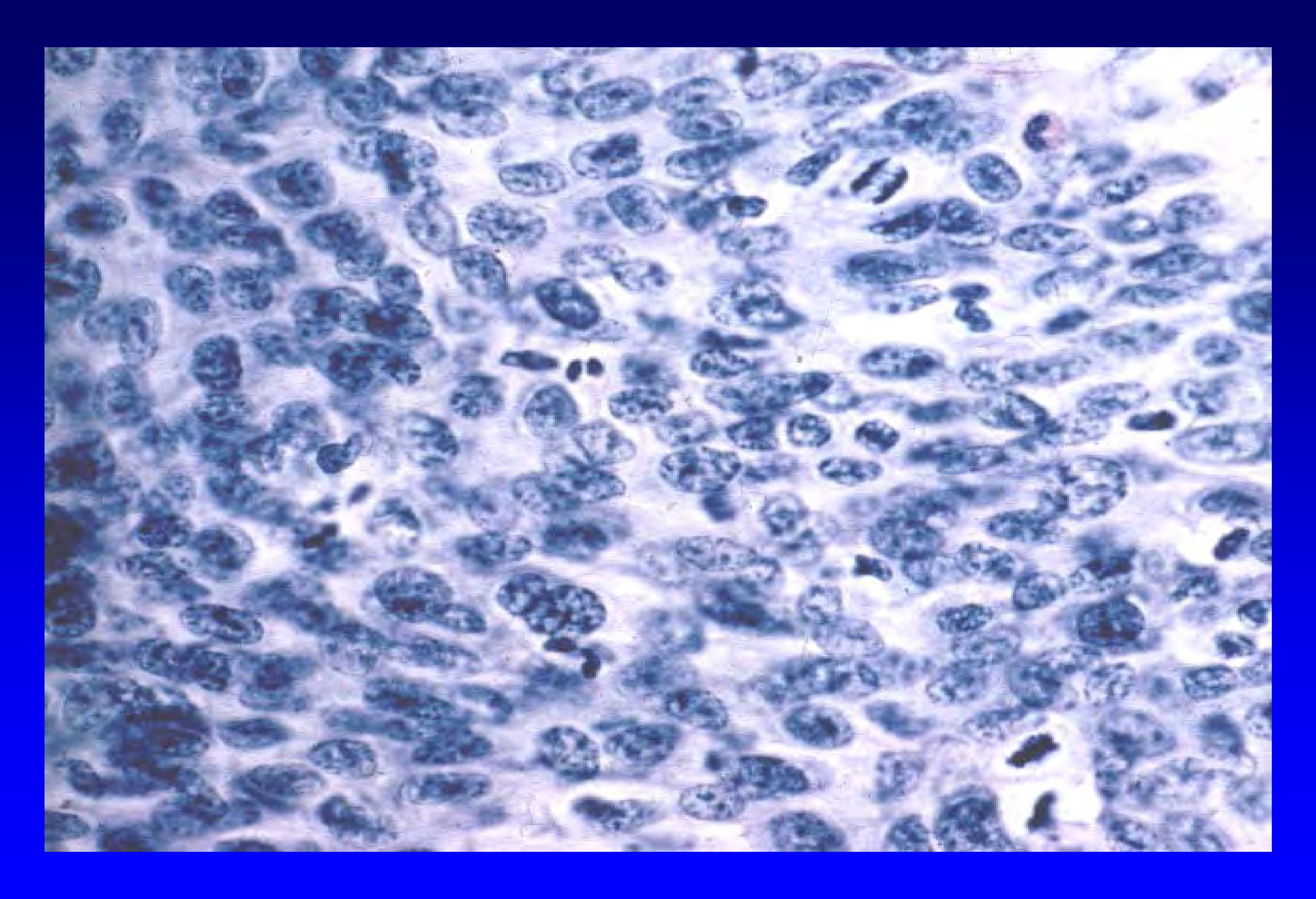


Carcinome épidermoide microinvasif



Carcinome épidermoide invasif





Carcinome épidermoide invasif



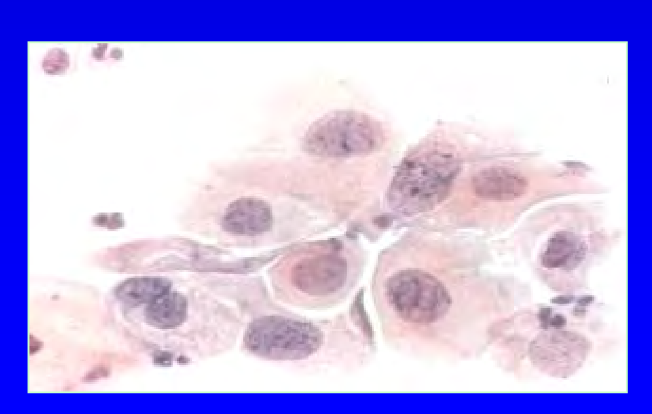
Shémantique et classification des néoplasies cervicales intra épithéliales du col utérin

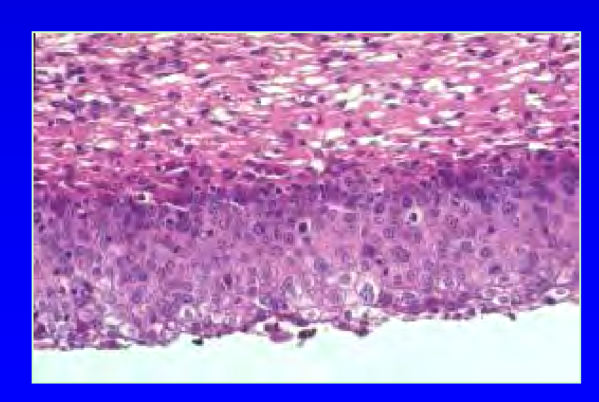
Cytologie

- En 1954 : classification de Papanicolaou
- En 1973 pour l'OMS : dysplasie légère, modérée, ou sévère.
- En 1988 à Bethesda: nécessité d'apprécier la qualité du prélèvement, le caractère général du frottis, de décrire tout état pathologique infectieux, dystrophique, condylomateux, dysplasique ou cancéreux. Une conclusion claire doit être formulée.
- Lésions intra épithéliales de bas grade (dysplasie légère ou CIN1) et de haut grade (dysplasie modérée, sévère et CIS ou CIN2 et CIN3).
- Consensus actuel: Tolbiac 1991:
  - Abandon des classes de Papanicolaou
  - Application de la classification de Bethesda à la cytologie
  - Condylomes associés ou non aux CIN

Classification de Bethesda

- ASCUS= Atypical Squamous Cells of Undetermined significance
- **- Cellules de catégorie indéterminée**
- **- Pas inflammatoire, pas pré tumoral, pas CIN**
- **- Anomalies cyto nucléaires notables mais discrètes**
- **- Ne permettent pas de diagnostic précis**
- **- Signification floue**
- **- Surveillance particulière**
- AGUS= **Atypical glandular Cells of Undetermined significance (a) endocol, (b) endomètre, (c) glandulaire**





Comparison of cervical cytology classification systems

Bethesda	CIN	Dysplasia	Papanicol.
NL	NL	NL	I
Infection , reactive,repair	Inflammatory atypia	Inflammatory atypia	II
ASC-US	Squamus+HPV atypia	Squamus+HPV atypia	IIR
LSIL	CIN I	Mild dysplasia	III
HSIL	CIN II CIN III CIN III	Moderate dyspl. Severe dyspl. Carcinoma insitu	III IV IV
SCC	SCC	SCC	V

Adénocarcinome de l'endocol

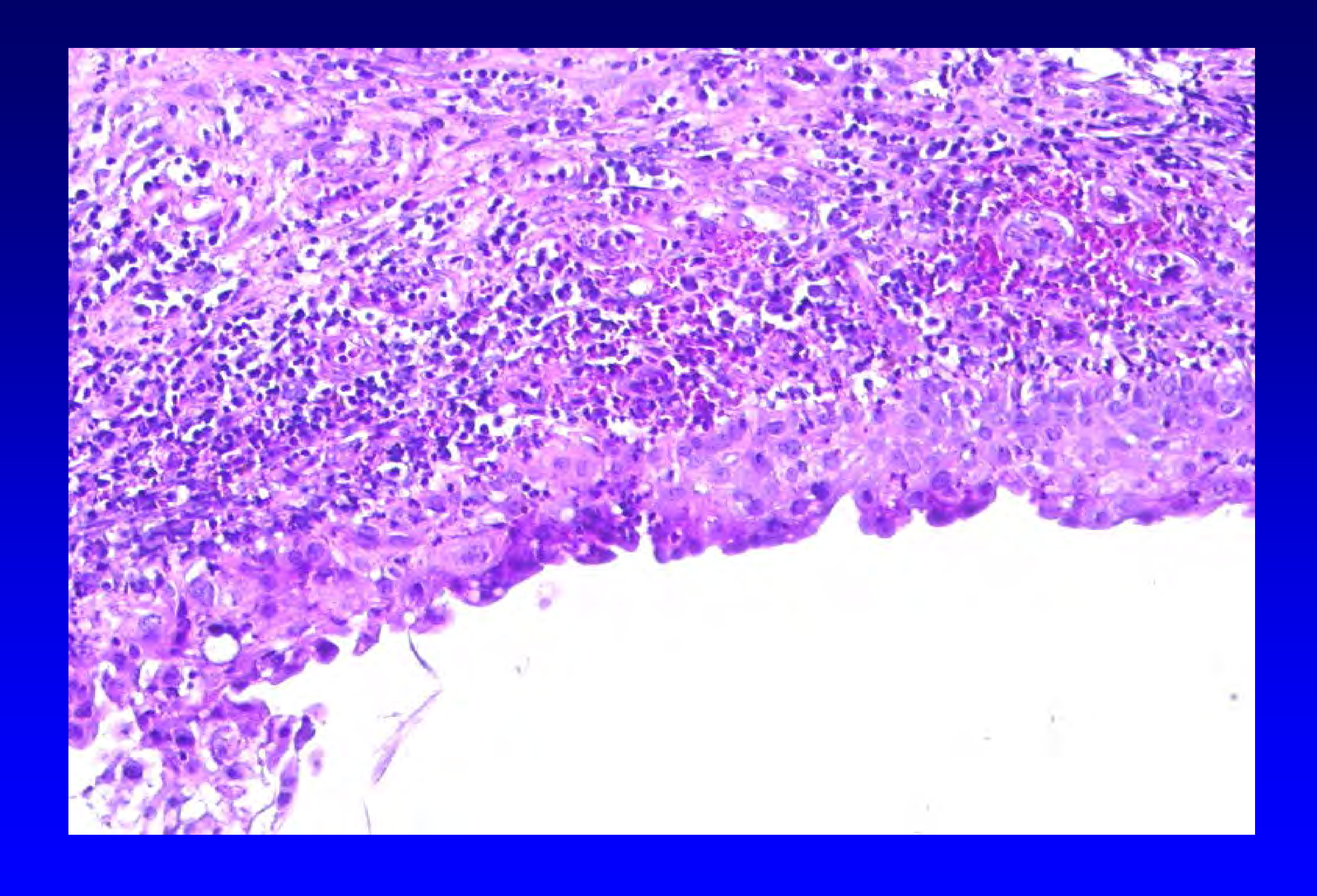
- **Fréquence en augmentation**
  - **4-5% à 15-25% en 20 ans**
    - **40 ans pour le cancer intra épithélial**
    - **57-65 ans pour le cancer invasif**
  - **18 à 23 ans : passage du cancer in situ au cancer invasif**
  - **Dans 33 à 50% des cas, il est associé à une CIN (HPV 18)**
  - **Diagnostic difficile:**
  - **Conisation large, exérèse passant au moins à 5 mm du cancer in situ**

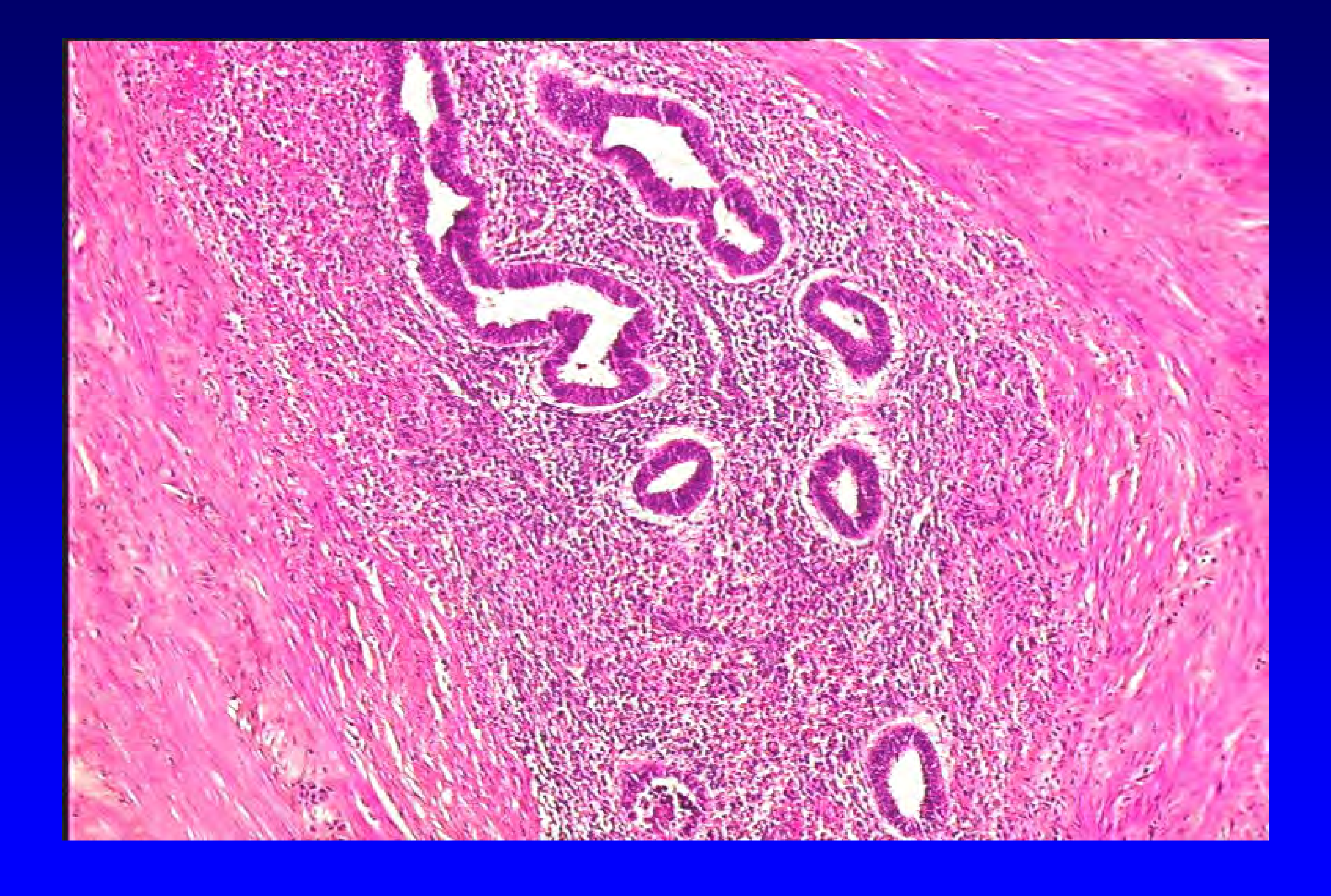
Histologie

- **Difficultés de dépistage cytologique**
- **Difficultés histologiques**
  - **Bénin/ malin : Tumeurs très bien différenciées**
  - **Origine: endocervicale ou extension d'un endomètre**
  - **IHC: RE+ origine endométriale**
    RE- : origine endocervicale
  - **Adénocarcinomes à déviation minime**
    - **P53+**

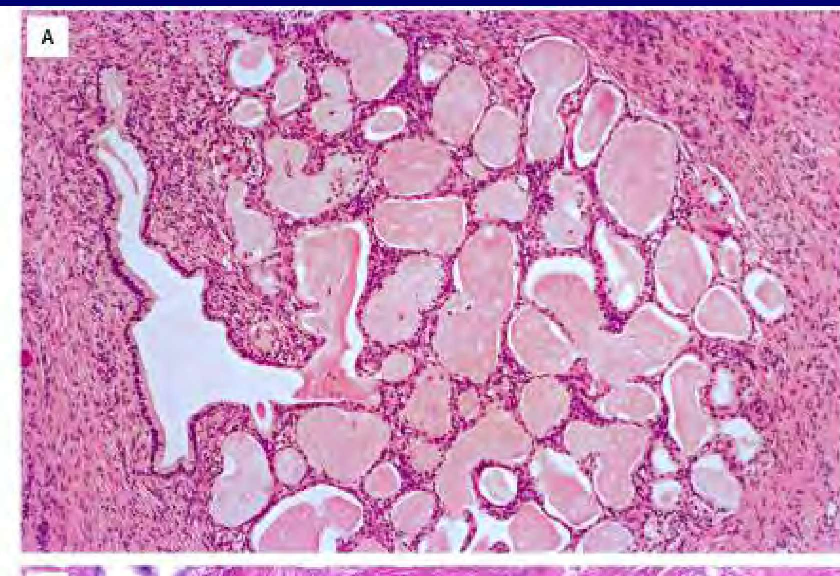
Lésions dysplasiques et bénignes

- Lésions glandulaires bénignes
  - Lésions radio-induites
  - Atypie Aria-Stella
  - Polypes endocervicaux,
  - Adénofibrome
  - De type réactionnel (régénération, inflammation, artéfacts: brulure)
  - Papillome Müllerien
  - Métaplasie tubaire
  - Hyperplasies glandulaires endocervicales
- Adénomyose, adénomyome de type endocervicals
- Dysplasies





Hyperplasie endocervicale



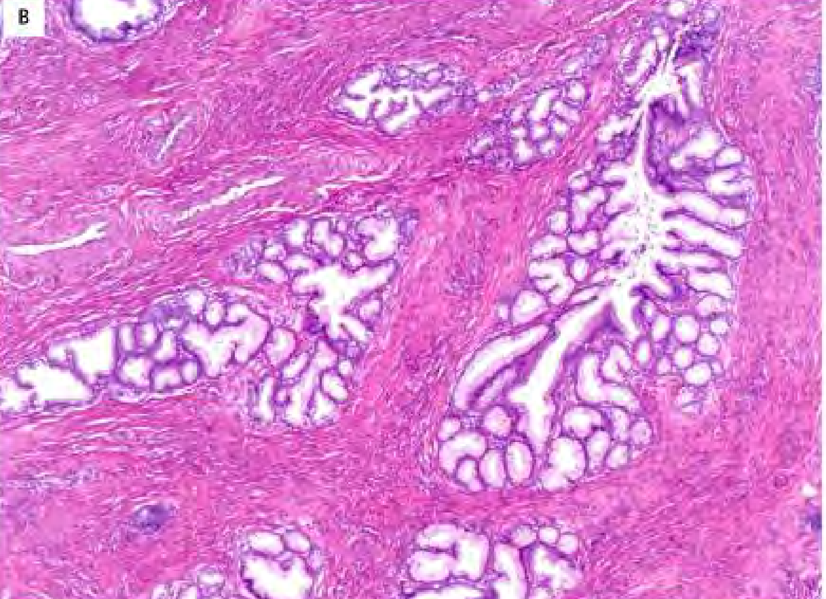
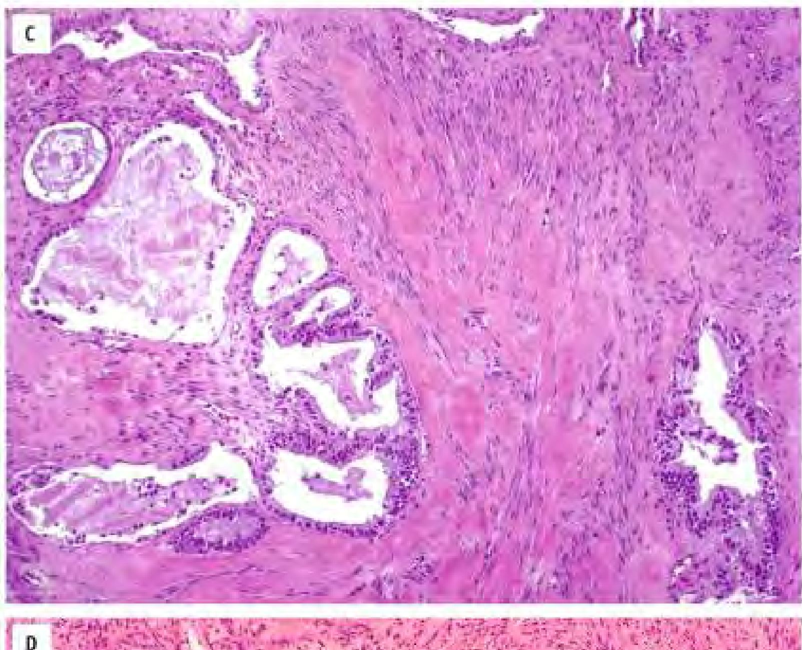


FIGURE 5.33

Pseudoneoplastic endocervical lesions. Type B tunnel clusters exhibit crowded glands that have a lobular arrangement and bland lining epithelium (A). Lobular endocervical gland hyperplasia is well demarcated and it is composed of a larger central duct surrounded by smaller acini. (B).

Adénomyome endocervical



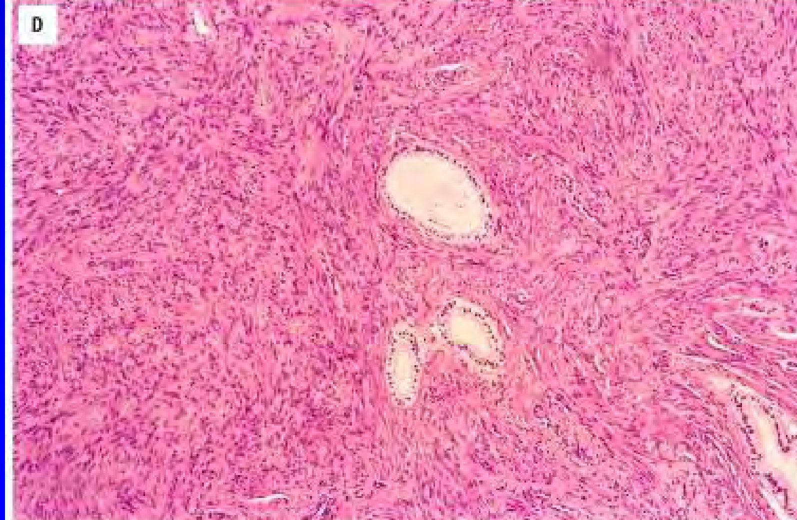


FIGURE 5.33—cont'd

Endocervical adenomyoma. Benign endocervical glands have irregular shapes and the smooth muscle is hyalinized simulating desmoplastic stroma (C); however, in some areas fascicles of banal smooth muscle cells are readily identified (D).

Dysplasies glandulaires

- **Lésion glandulaire caractérisée par des anomalies nucléaires plus importantes que celles vues dans les atypies glandulaires réactionnelles**
  - **Pluristratification épithéliale**
  - **Hyperchromatisme nucléaire**
  - **Aspect papillaire ou cribriforme**
  - **Mitoses**

- **Précèdent l'adénocarcinome in situ?**

- **L'adénocarcinome in situ surviendrait de 10 à 15 ans avant l'adénocarcinome invasif (l'invasion est souvent difficile à affirmer)**
- **Rôle des HPV oncogènes (HPV18)**
- **Diagnostic cytologique difficile**
- **Diagnostic histologique difficile**
  - **Sur biopsie**
  - **Sur conisation**
  - **Sur hystérectomie**

Adénocarcinome in situ

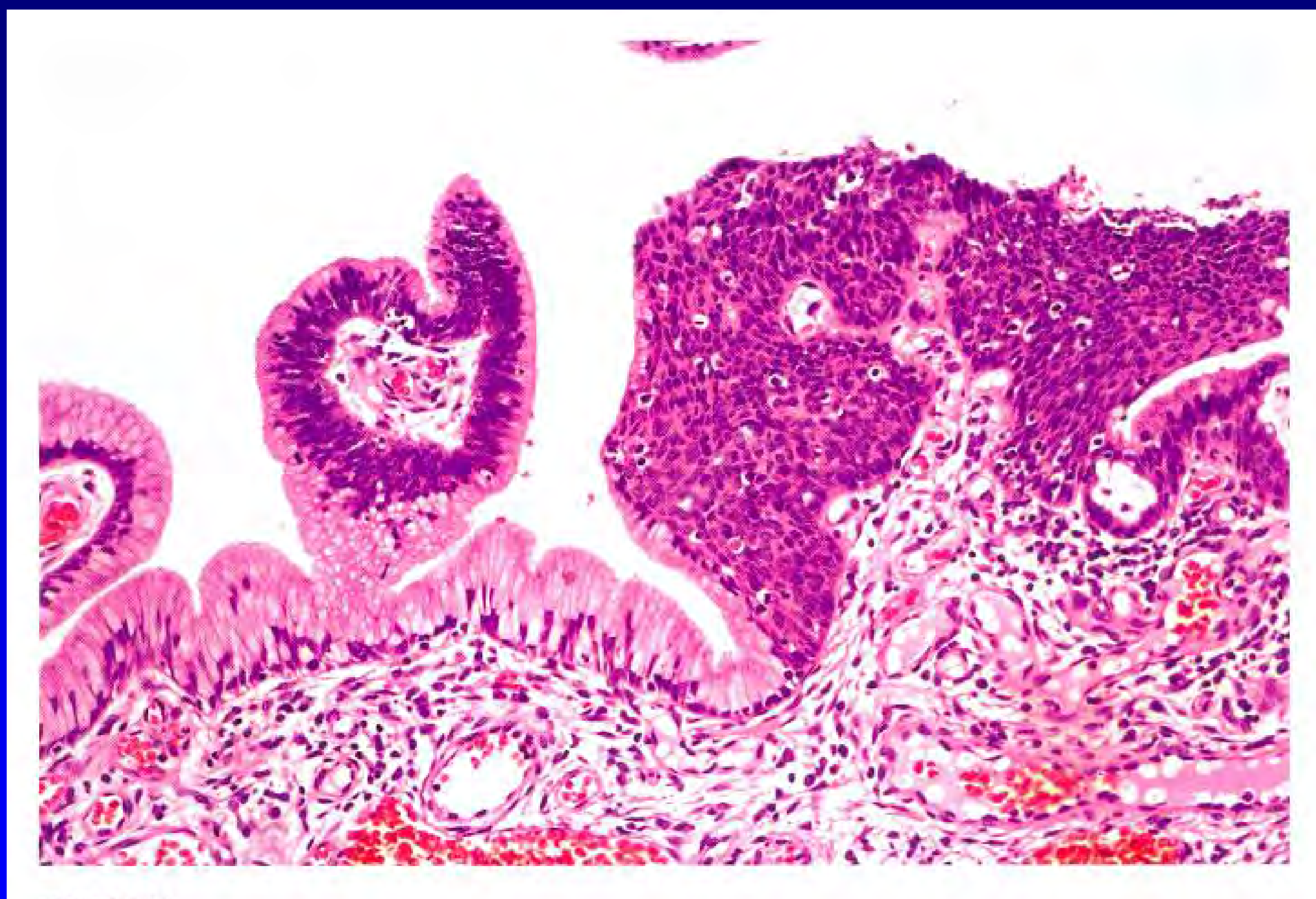
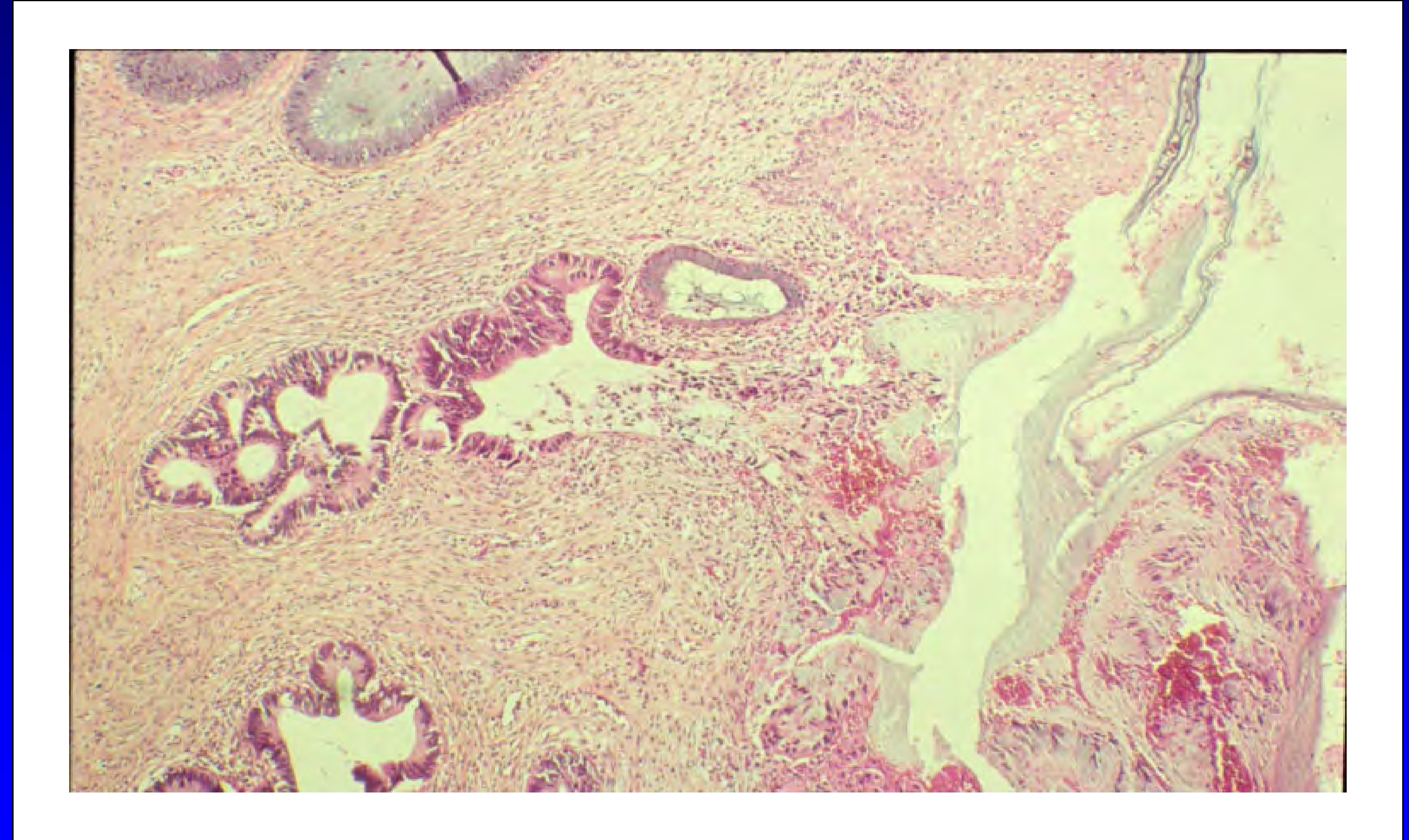


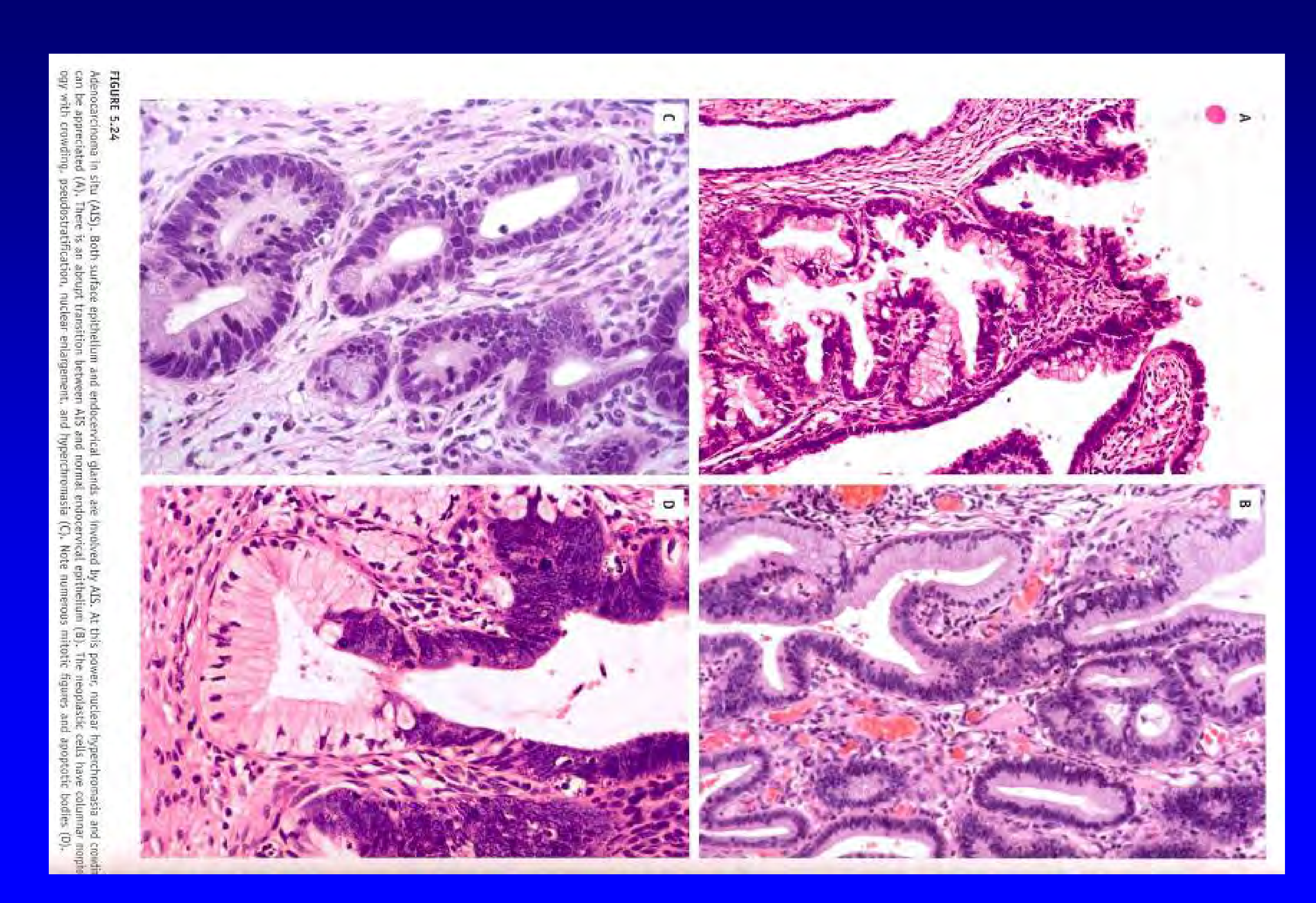
FIGURE 5.23

Adenocarcinoma in situ. A segment of normal glandular epithelium separates AIS (left) and HSIL (right) involving the surface epithelium.

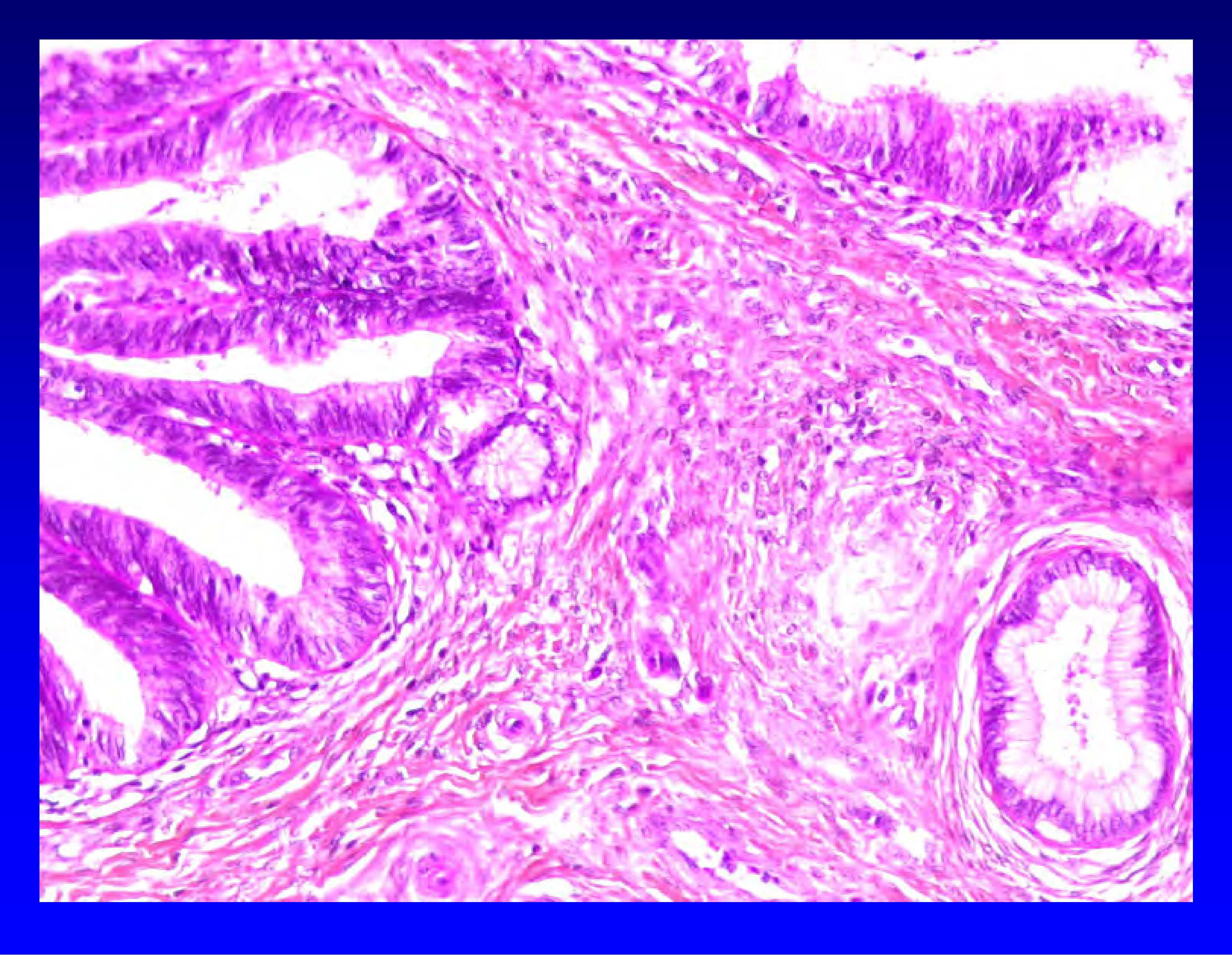
Adénocarcinome in situ



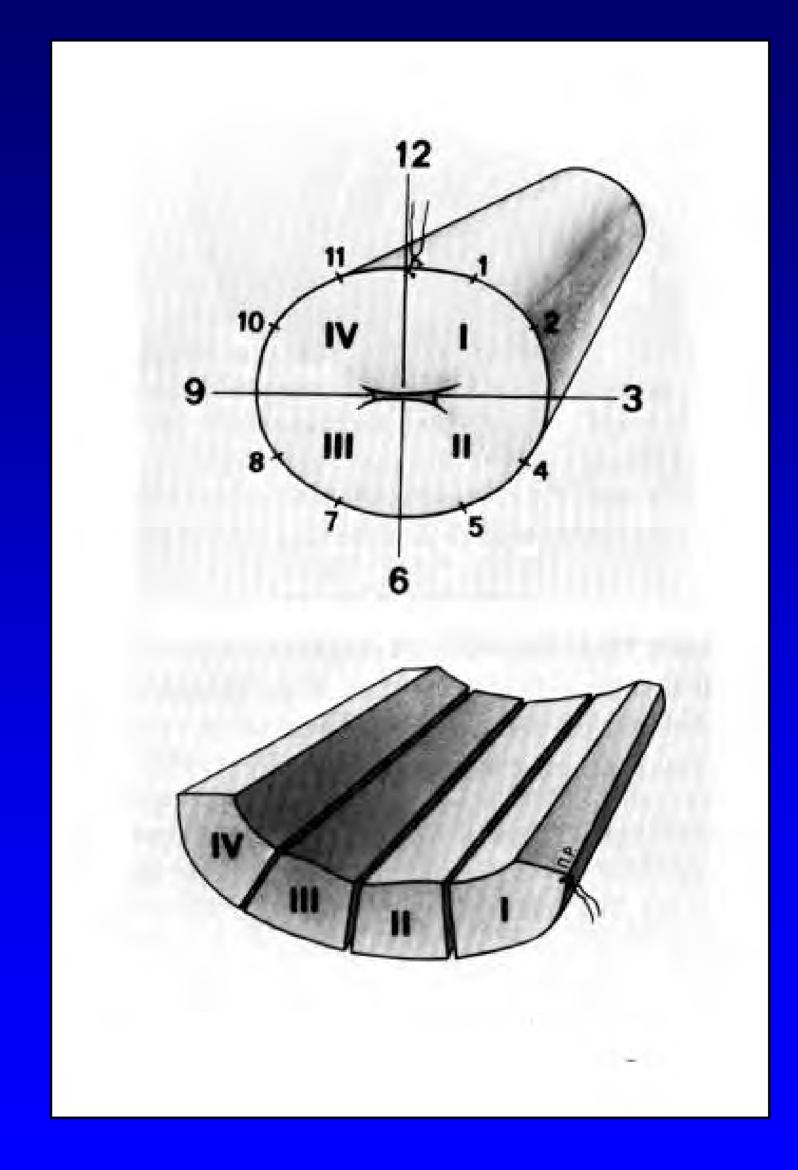
Adénocarcinome in situ



Adénocarcinome in situ



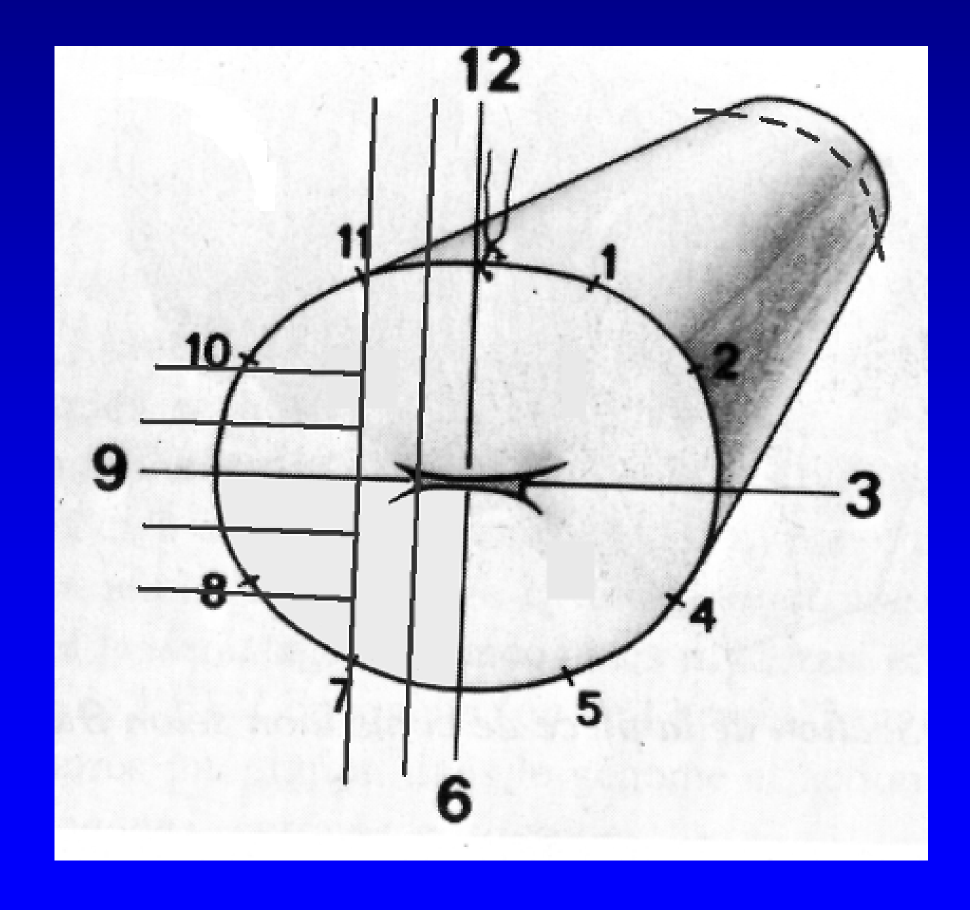
Conisation



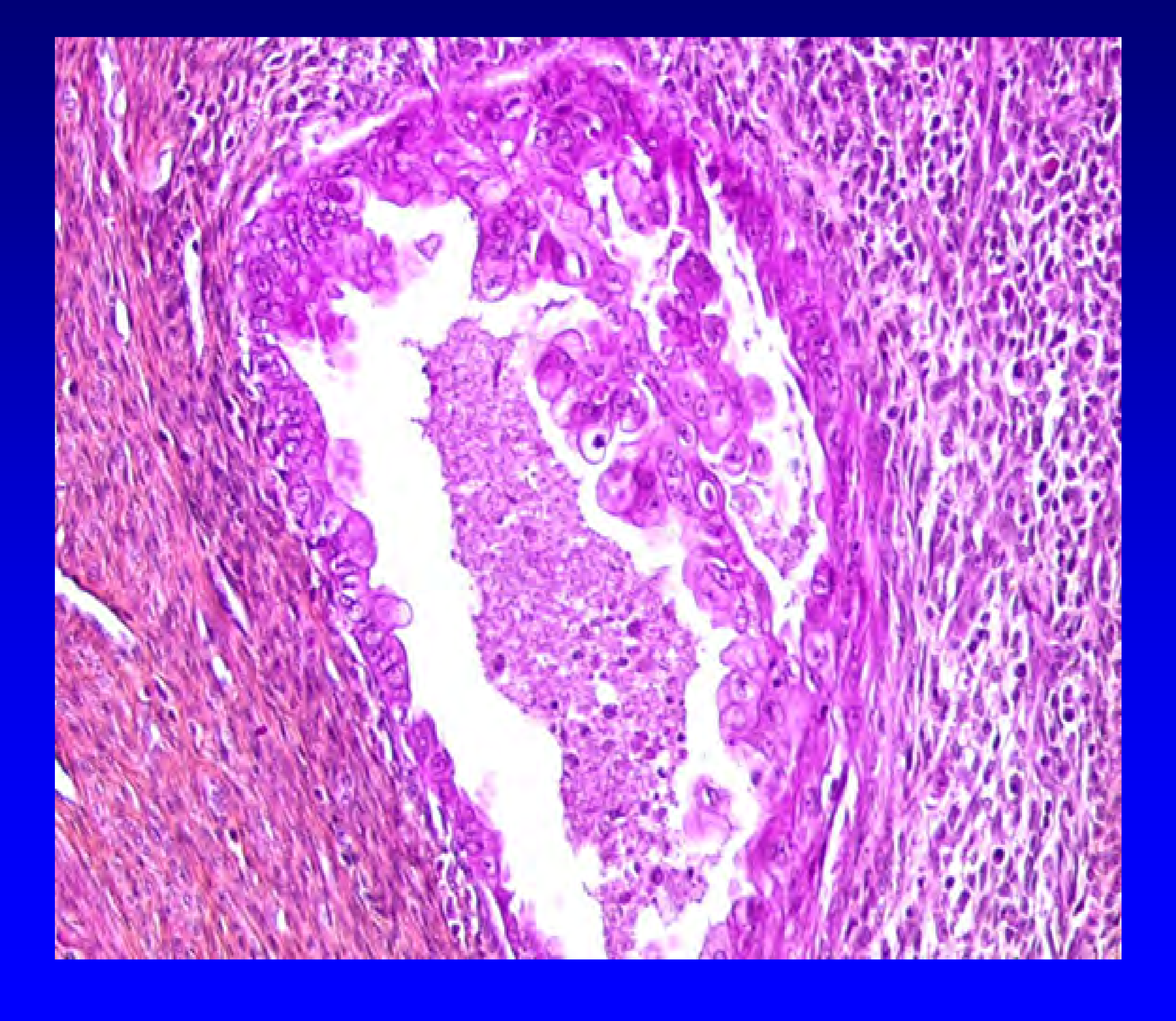
Technique de prélèvement

- A: endocol
- B: hémicol droit
- C: hémicol gauche

- Les prélèvements sont faits tous les 3 mm.



Adénocarcinome in situ



Adénocarcinome à invasion minime

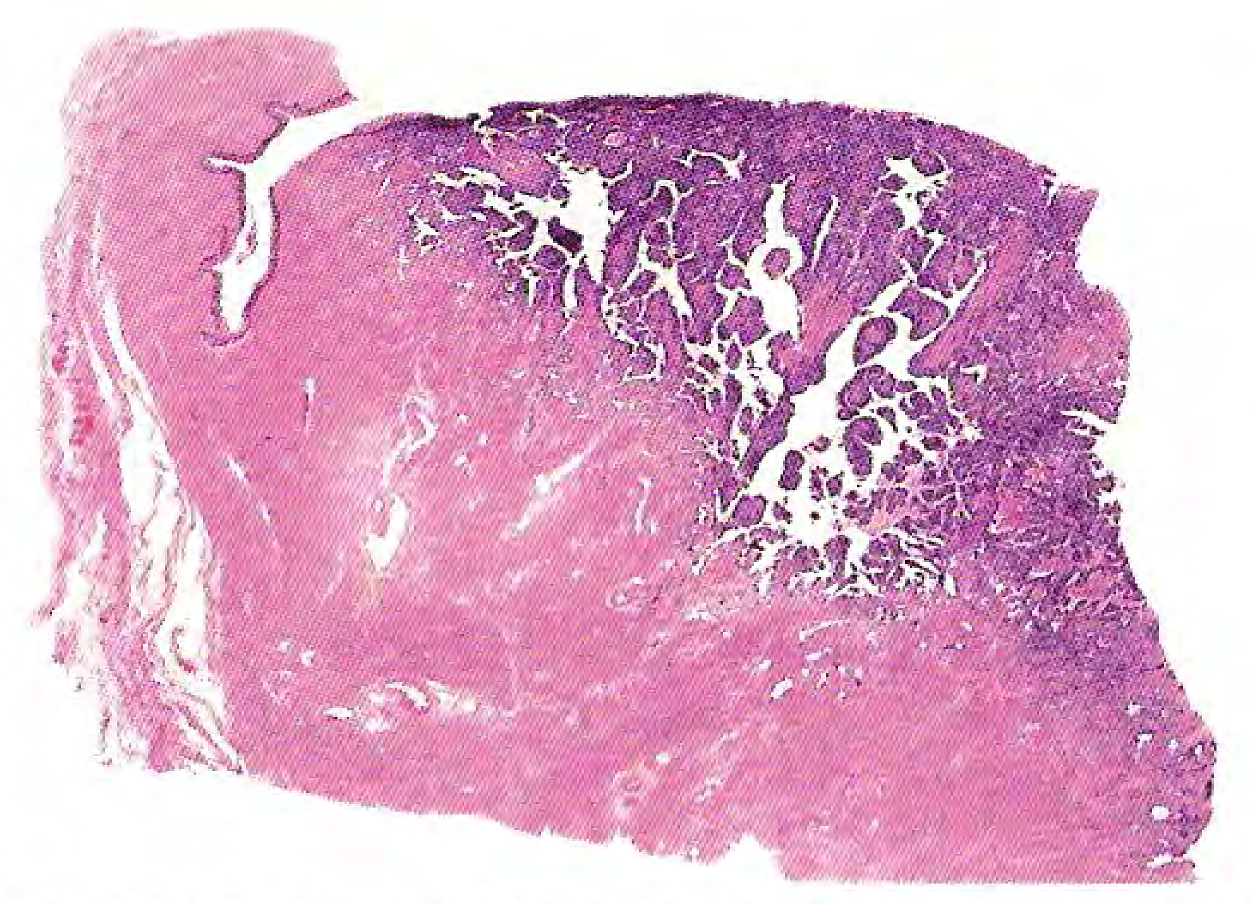


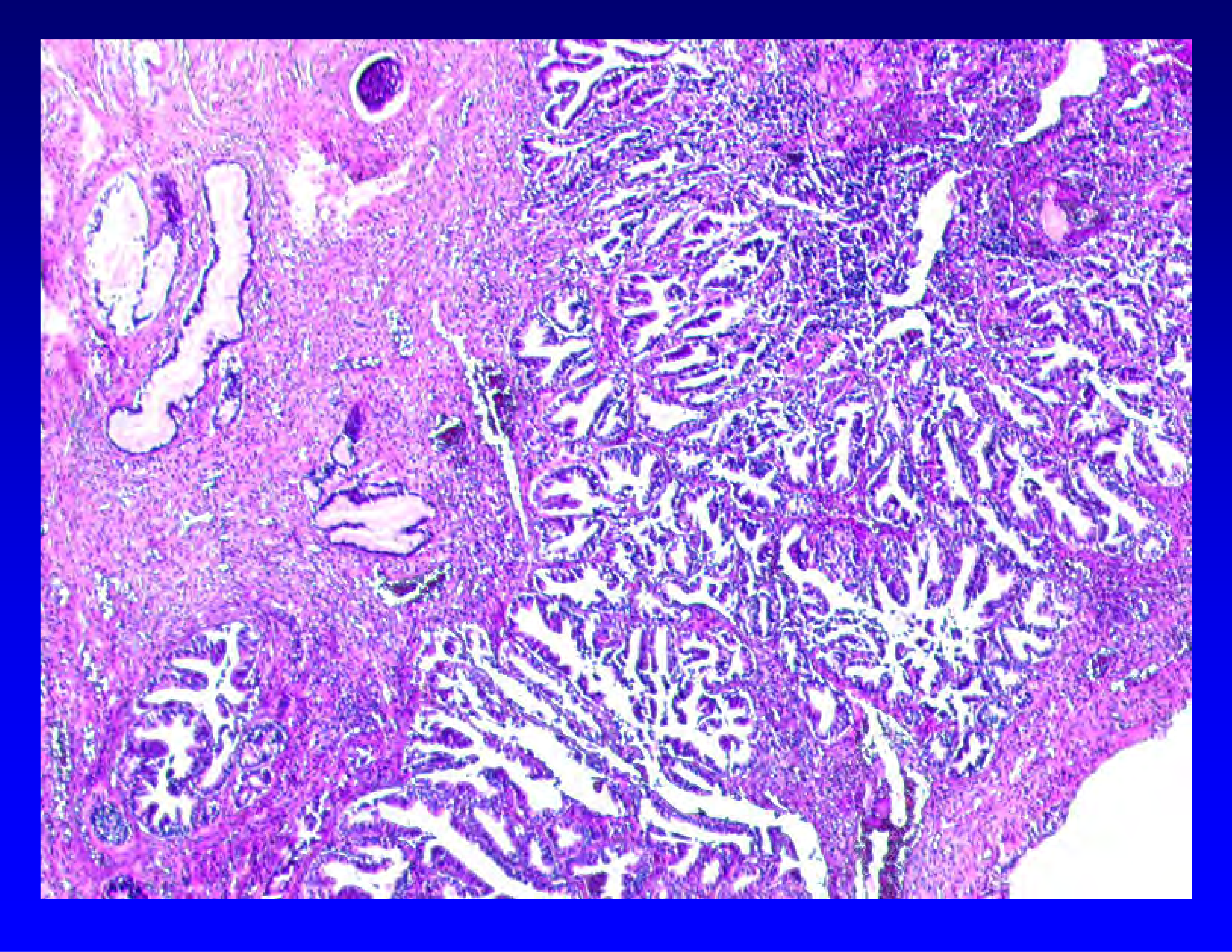
Fig. 5.24 Early invasive adenocarcinoma, mounted section.

Très bon pronostic après exérèse

Adénocarcinome à invasion minime

FIGURE 5.28
Early invasive adenocarcinoma. A focally incomplete gland is associated with marked stromal reaction (A). Cribriform growth of malignant epithelium devoid of stroma within a single gland profile is associated with a prominent inflammatory response (B).

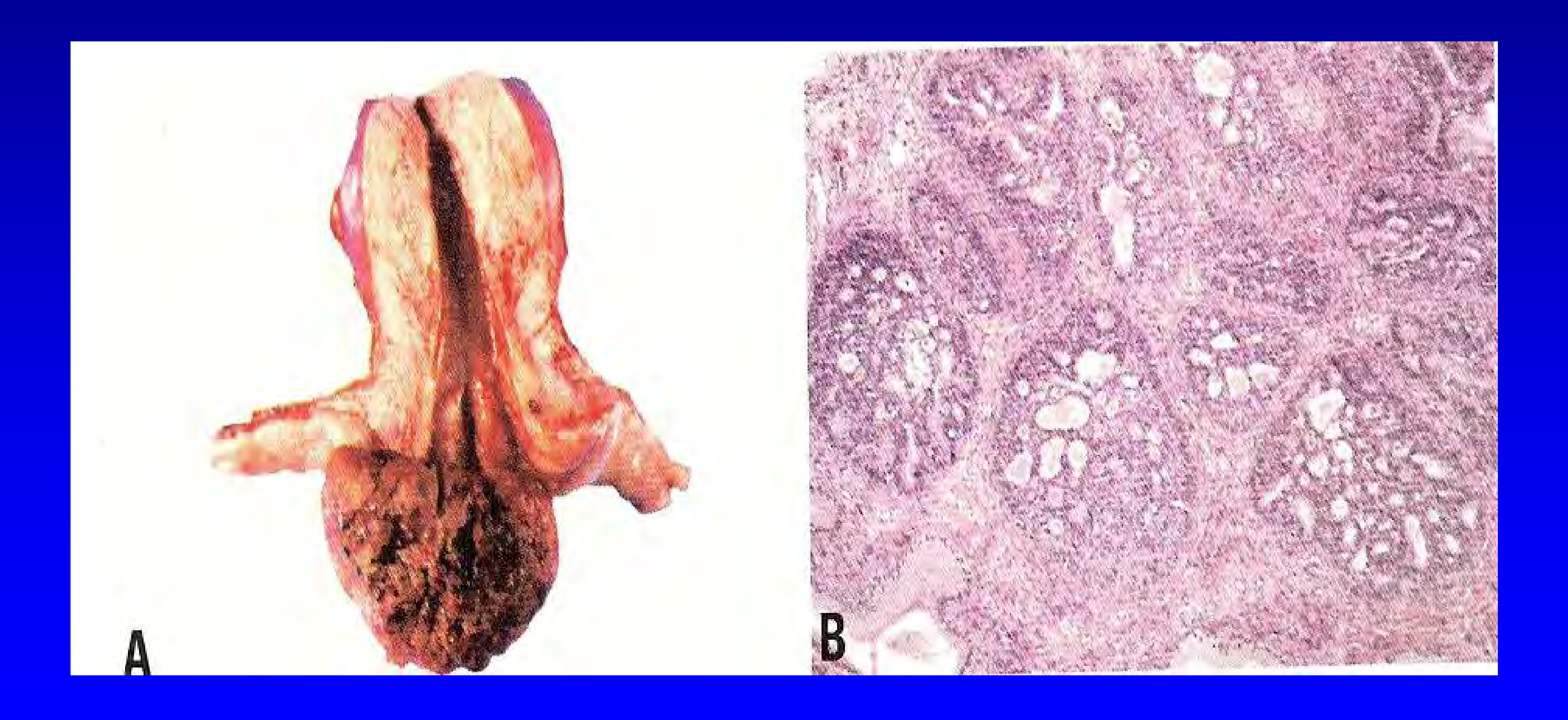
Adénocarcinome à invasion minime



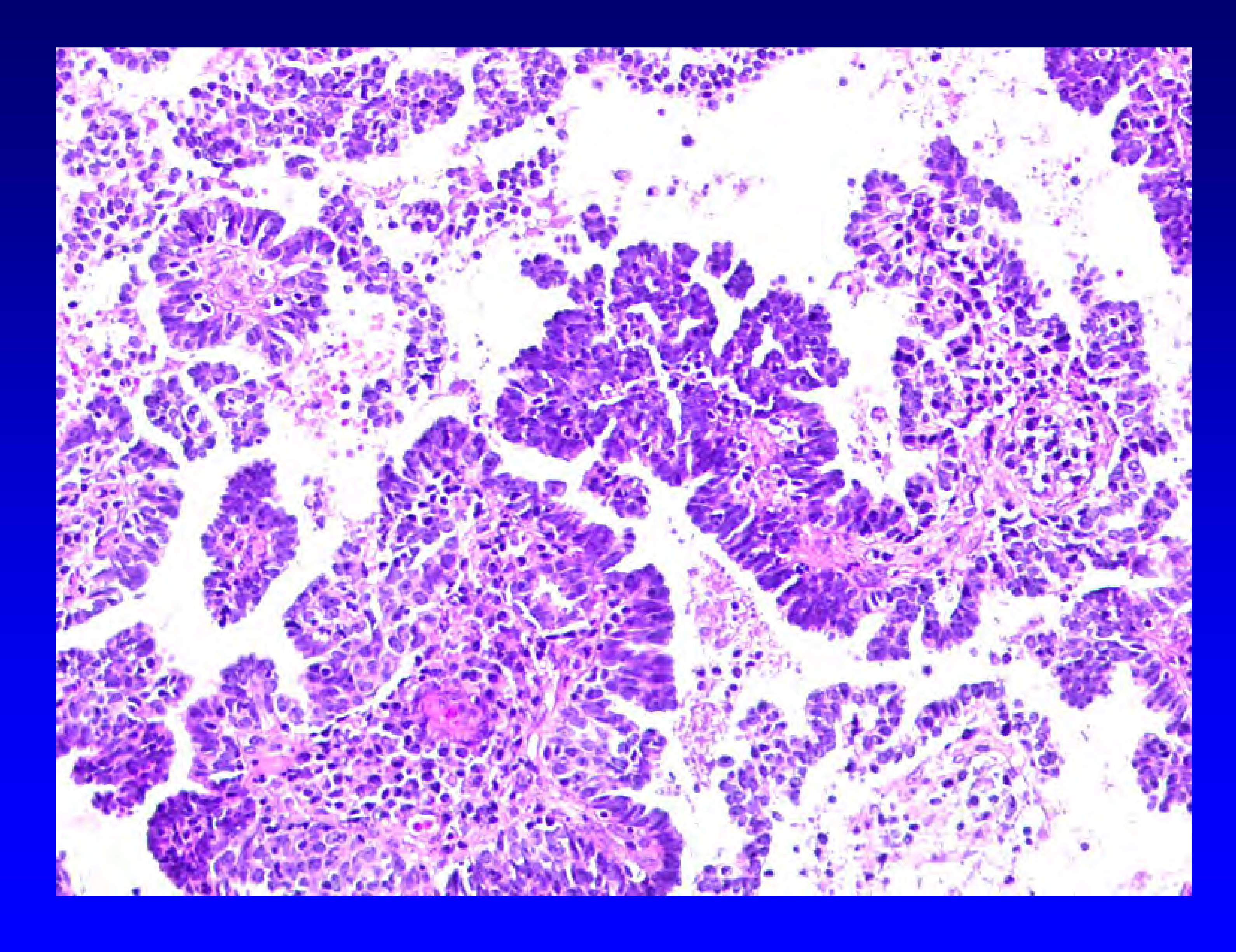
Macroscopie: Adénocarcinome invasif

- Masse
  - Exophytique
  - Polypoide
  - Papillaire
- Ulcération
- Nodule

Adénocarcinome invasif



Adénocarcinome de l'endocol



Tumeurs glandulaires et précurseurs

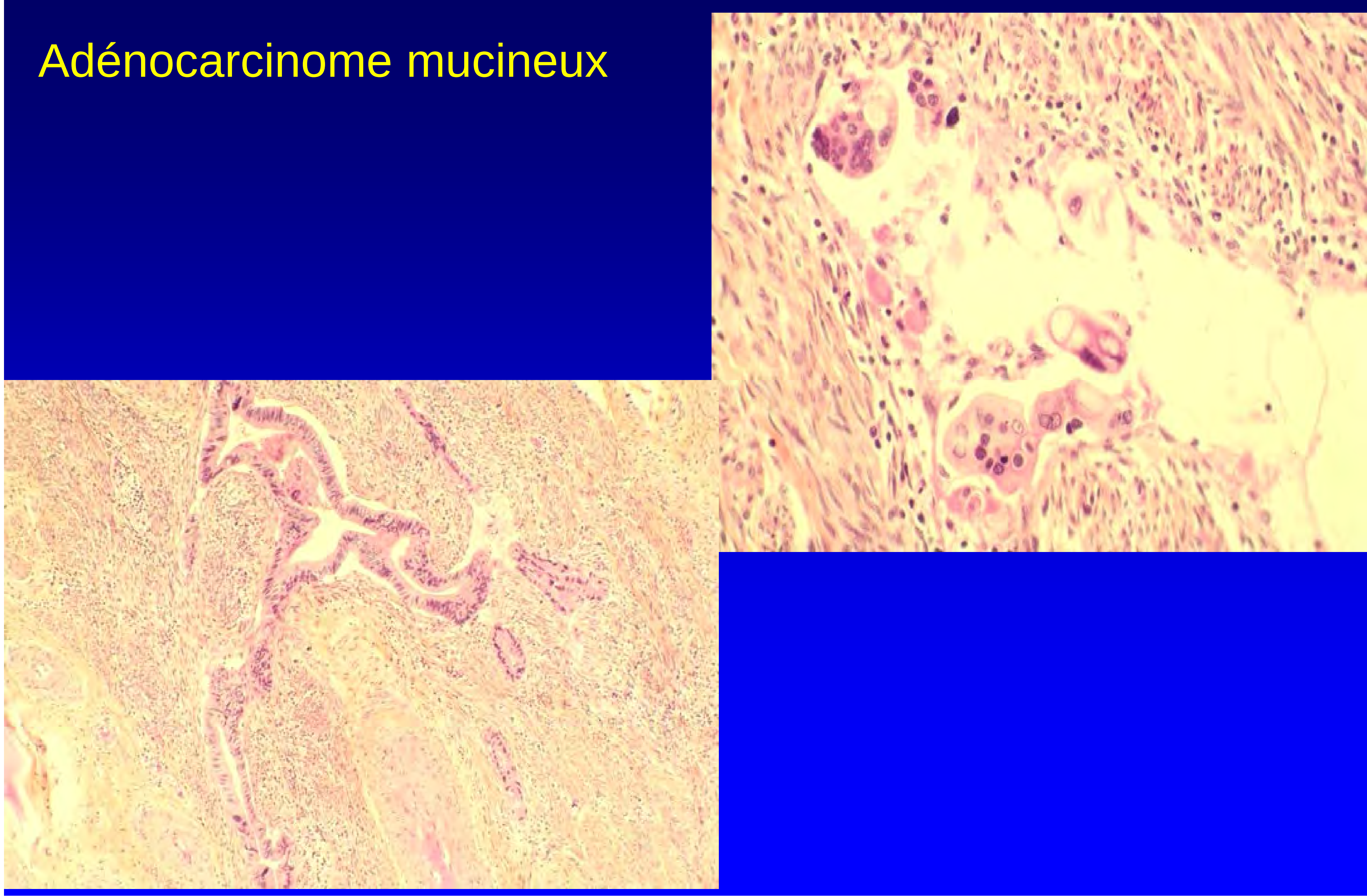
- Adénocarcinome in situ
- Adénocarcinome à invasion minime

– Adénocarcinome invasifs
- Mucineux
  – Endocervical
  – Intestinal
  – A cellules en bague à chaton
  – A déviation minime
  – Villo-glandulaire
- Endométrioïde
- A cellules claires
- Adénocarcinome séreux
- Adénocarcinome mésonéphrotique
- Adénocarcinome adénosquameux
- Glassy cell carcinoma
- Acénocarcinome adénoïde basal
- Adénocarcinome adénoïde kystique
- Tumeurs neuroendocrines
- Tumeurs mixtes
- Métastases

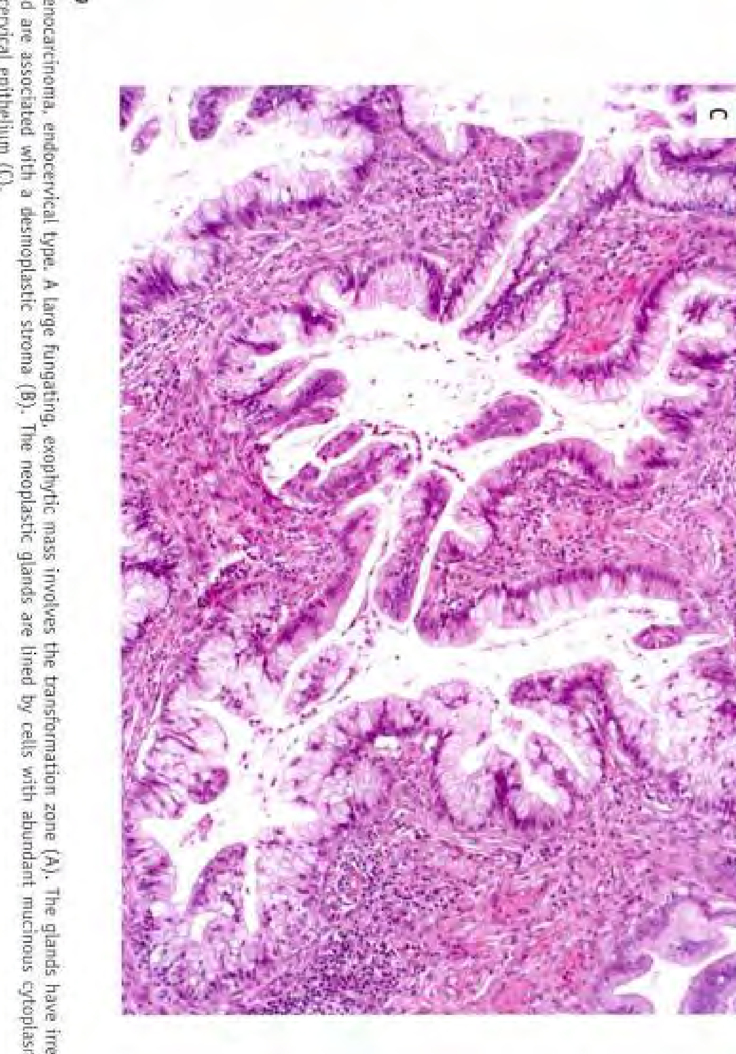
Diagnostic différentiel entre adénocarcinome de l’endomètre et de l’endocol : http://www.immunoquery

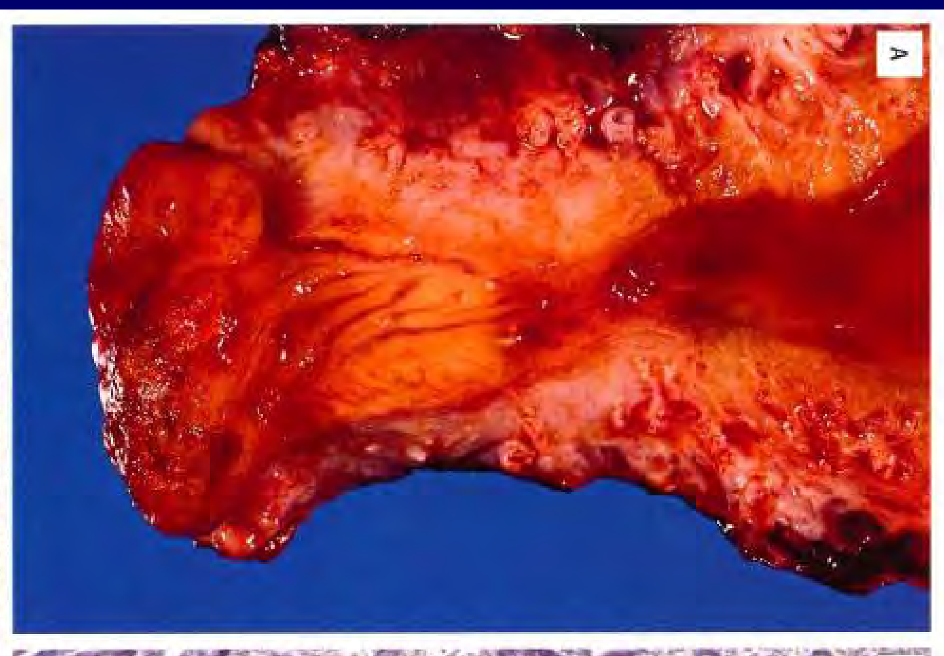
	ADK endomètre	ADK de l'endocol
BCL-2	+	-
ACE	-	+
Vimentine	+/-	-[a]
CA 125	+	+/-
RO	+/-	-[b]
RP	+	-[c]

- + = 75-100%, +/- = 50-74%, -/+ = 25- 49%, et - = 0-24%
- a: + dans 14% des cas
- b: + dans 17% des cas
- c: + dans 23% des cas
- P16+ dans adénocarcinome endocervical


Adénocarcinome mucineux

Adénocarcinome mucineux endocervical





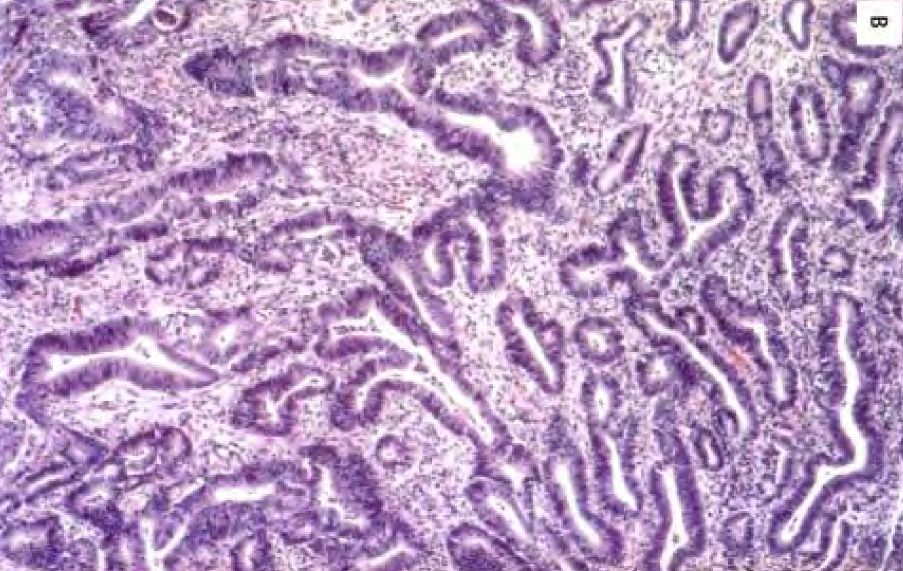
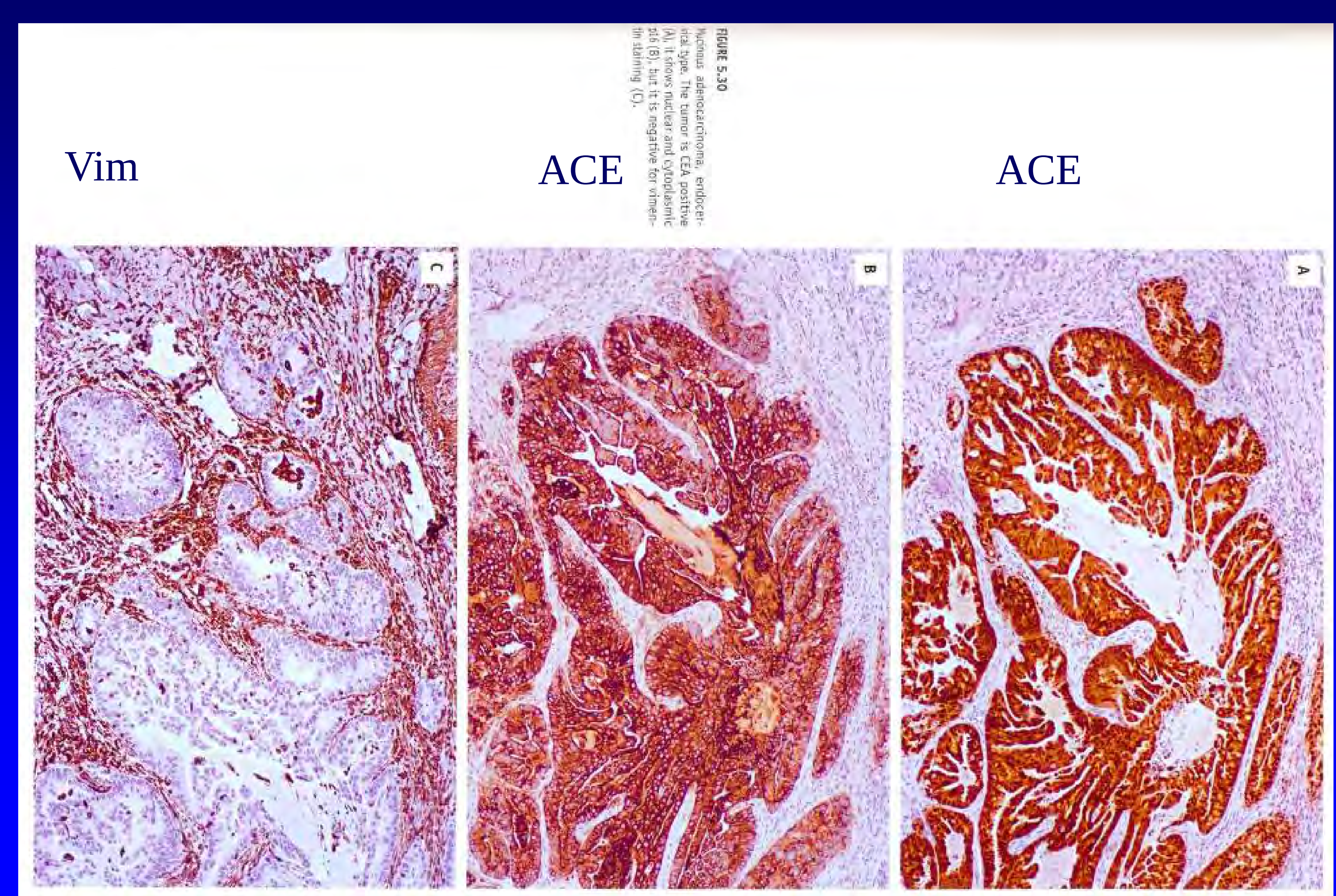
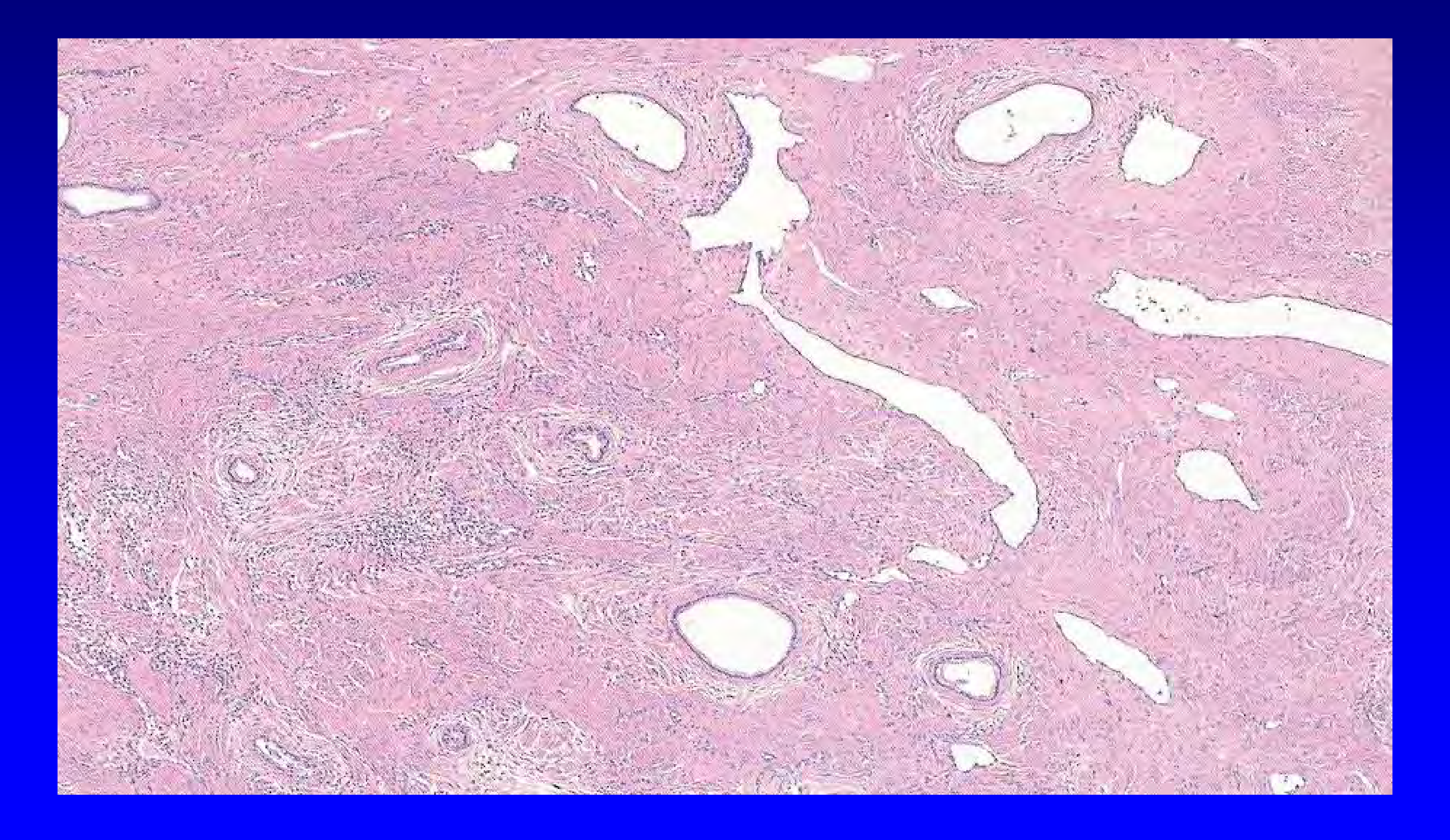


FIGURE 5.29
Mucinous adenocarcinoma, endocervical type. A large fungating, exophytic mass involves the transformation zone (A). The glands have irregular shap and sizes and are associated with a desmoplastic stroma (B). The neoplastic glands are lined by cells with abundant mucinous cytoplasm resembli normal endocervical epithelium (C).

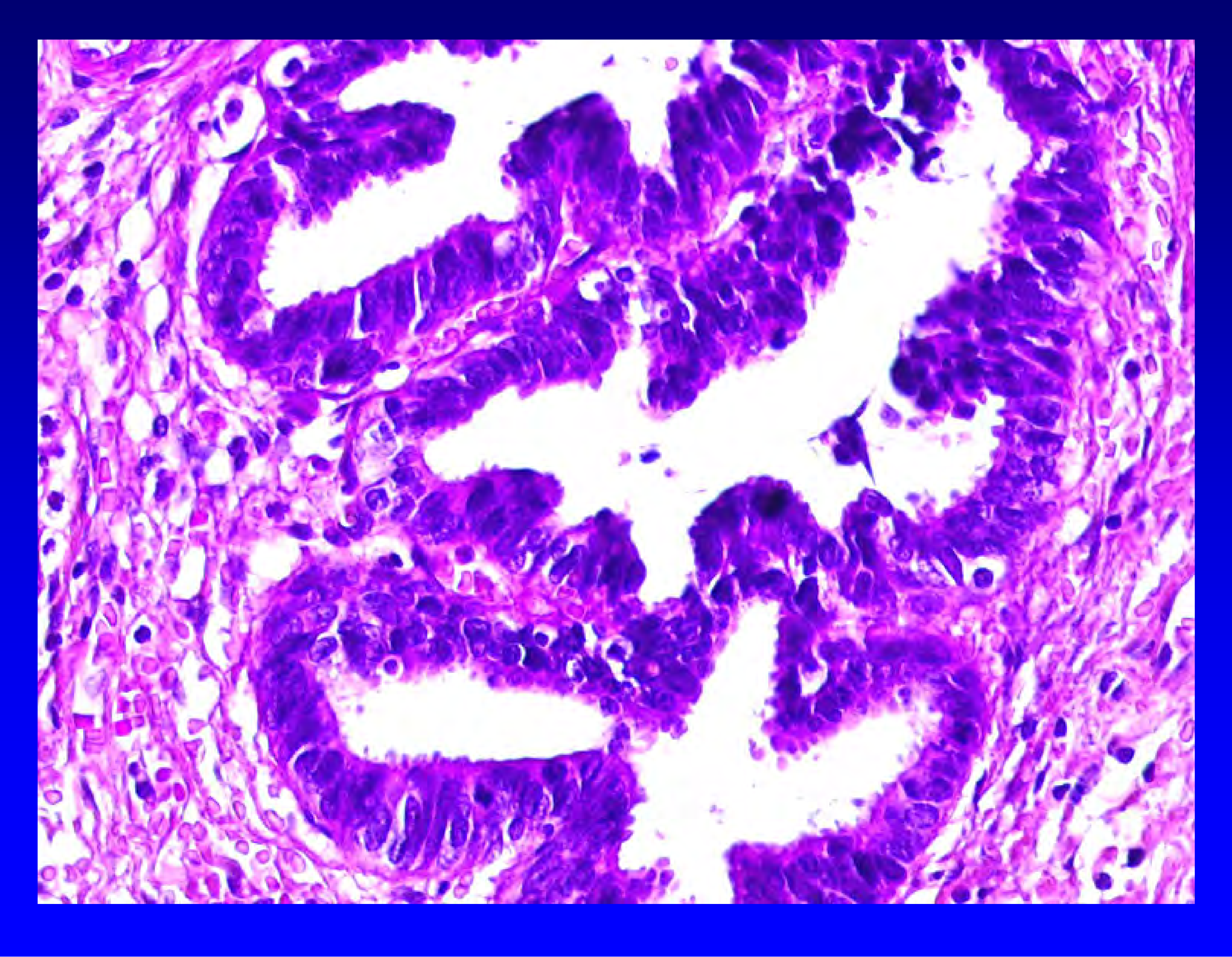
Adénocarcinome endocervical



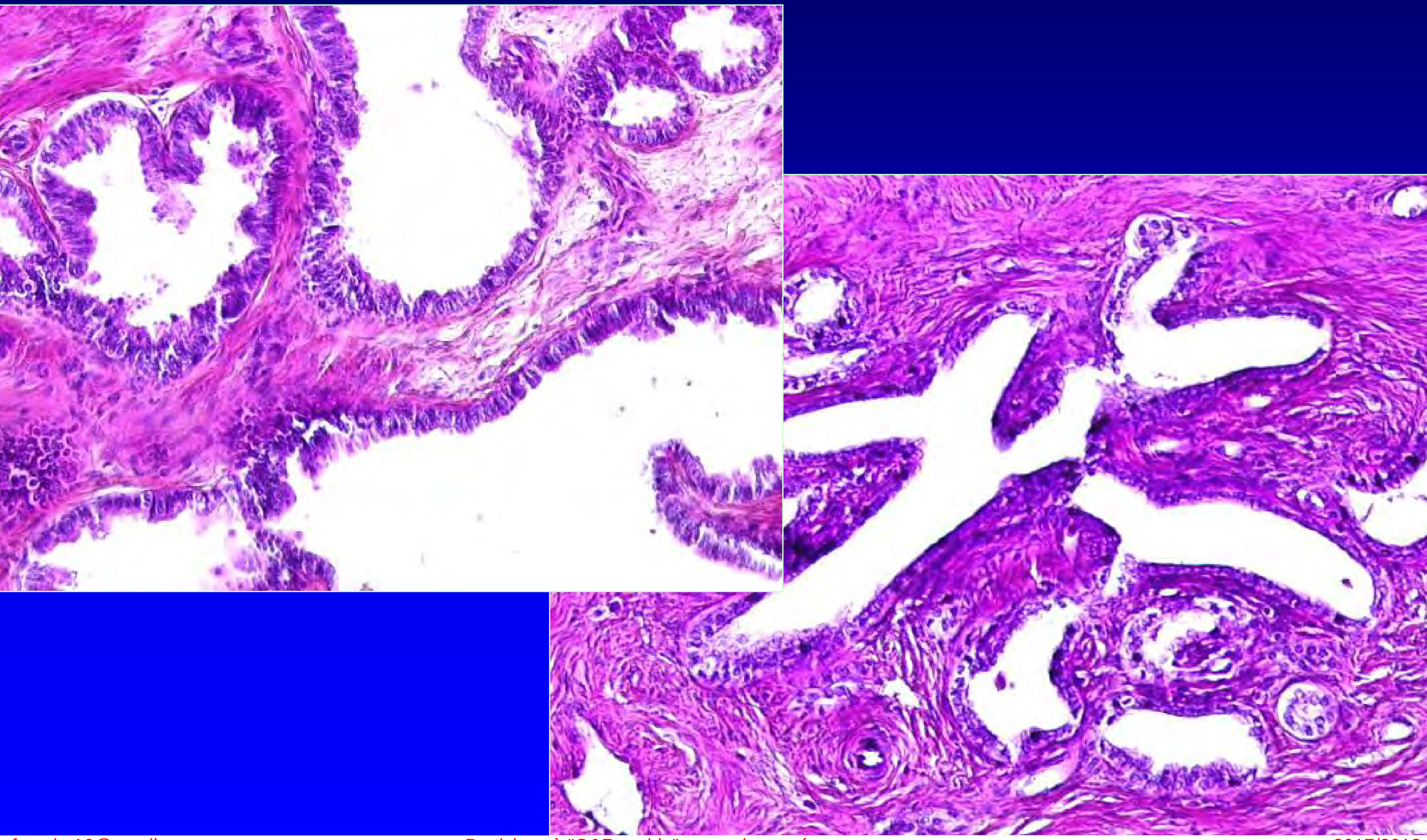
Adénocarcinome à déviation minime



Adénocarcinome à déviation minime



Adénocarcinome à déviation minime



Adénocarcinome à déviation minime

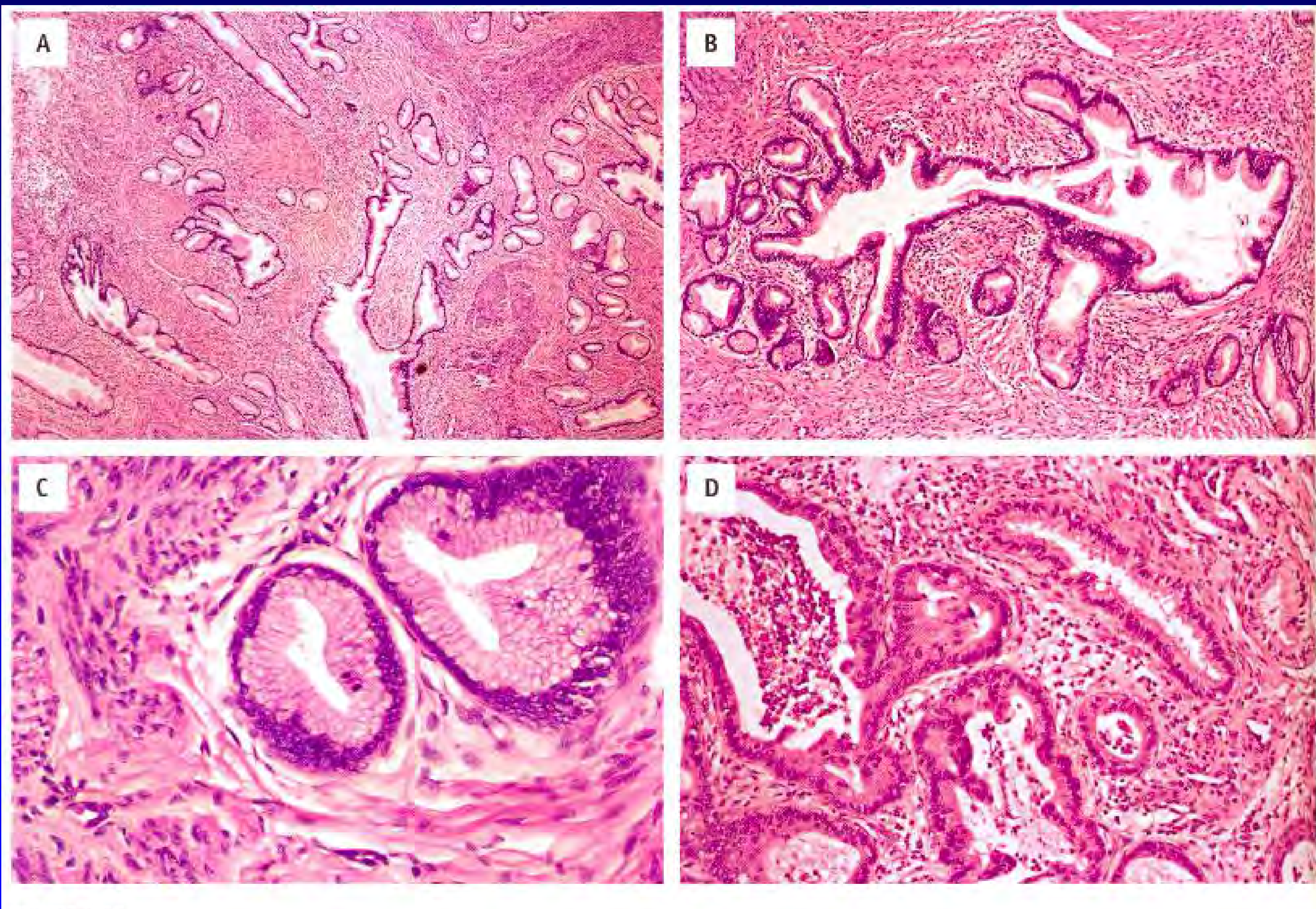


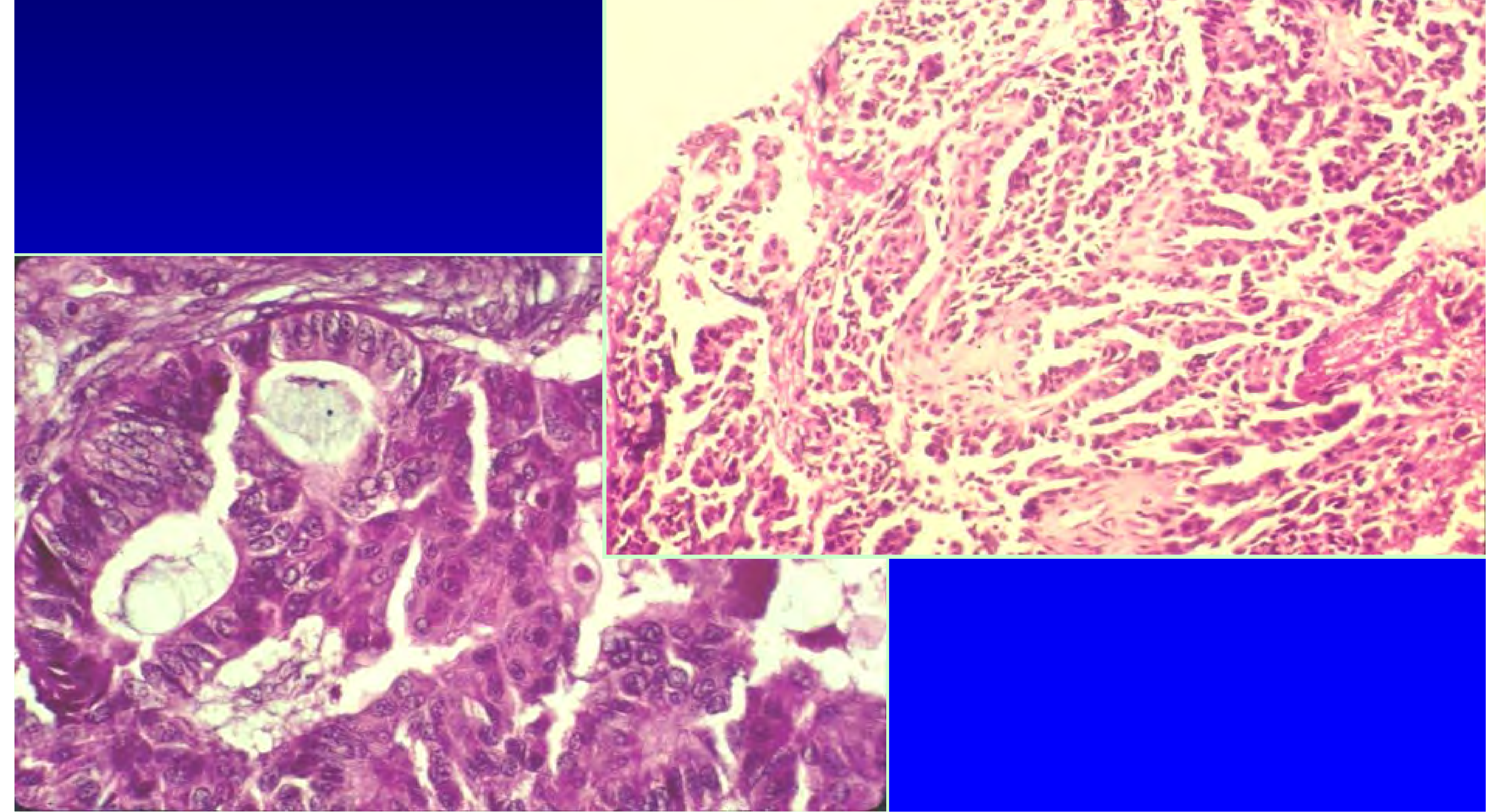
FIGURE 5.32

Minimal deviation endocervical adenocarcinoma. Complex, irregular glands infiltrate the cervical stroma in a disorderly fashion (A). An irregular branching gland is lined by cells with abundant intracellular mucin (B). The cells lining the neoplastic glands are columnar with small hyperchromatic nuclei and rare mitoses (C). However, notice the presence of overt malignant glands next to the better-differentiated areas (D).

Adénocarcinome de l'endocol

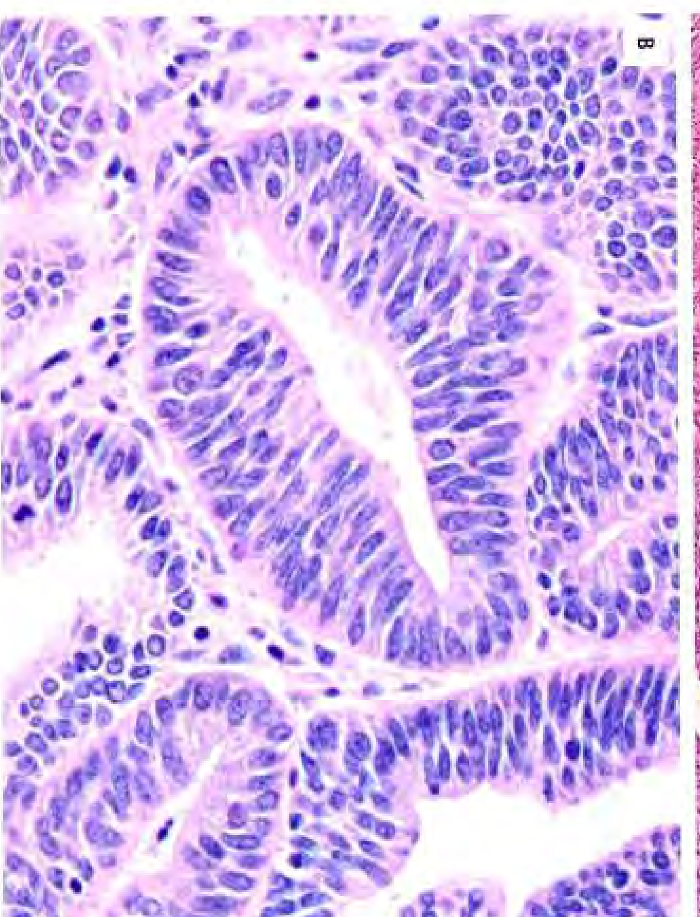
- **Endométrioïde**
  - 30% des adénocarcinomes endocervicaux
  - Même aspect qu'au niveau de l'endomètre
  - Parfois mucus, secteurs malpighiens
- **A cellules claires**
  - Cytoplasme clair
  - En clou de tapissier
  - Même aspect que cancers du vagin, endomètre, ovaire
- **Séreux**
  - Papilles
  - Calcifications
  - Exclure une autre origine: endomètre, ovaire, péritoine
- **Mésonéphrotique**
  - A partir des reliquats vestigiaux du mésonéphros
  - Murs latéraux ou postérieur du col
  - Glandes bordées par un épithélium cubique non mucosecrétant
  - Sécrétion hyaline dans les glandes
  - Variant tubuleux: atypies, mitoses
  - IHC: RE-, RP-, CD10+

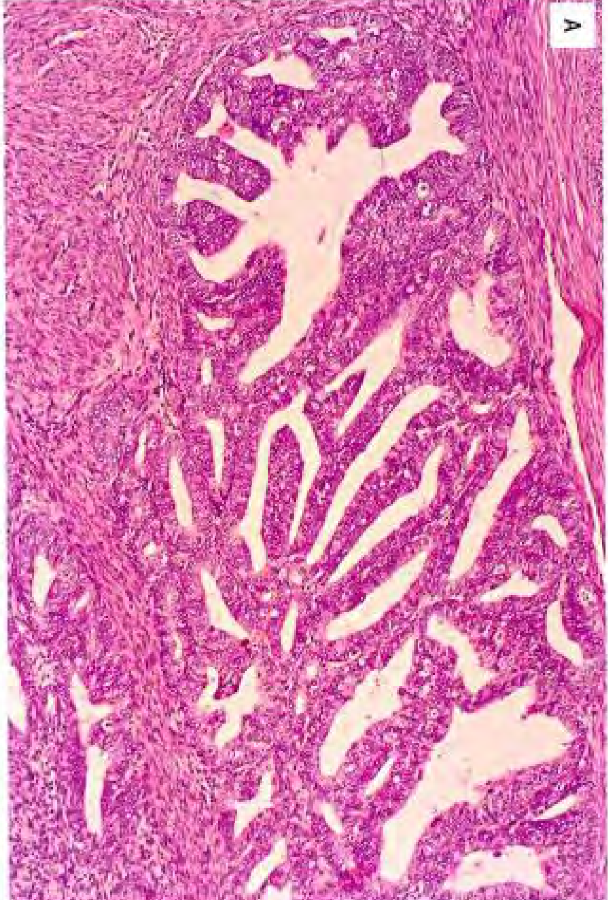
Adénocarcinome endométrioïde

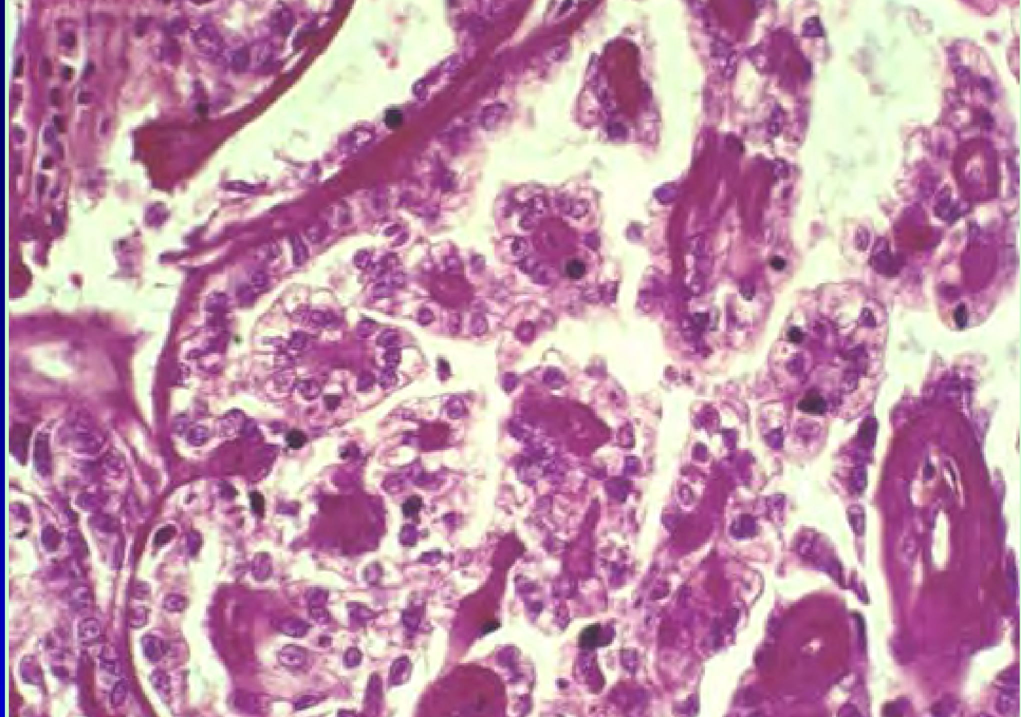


Adénocarcinome endométrioïde

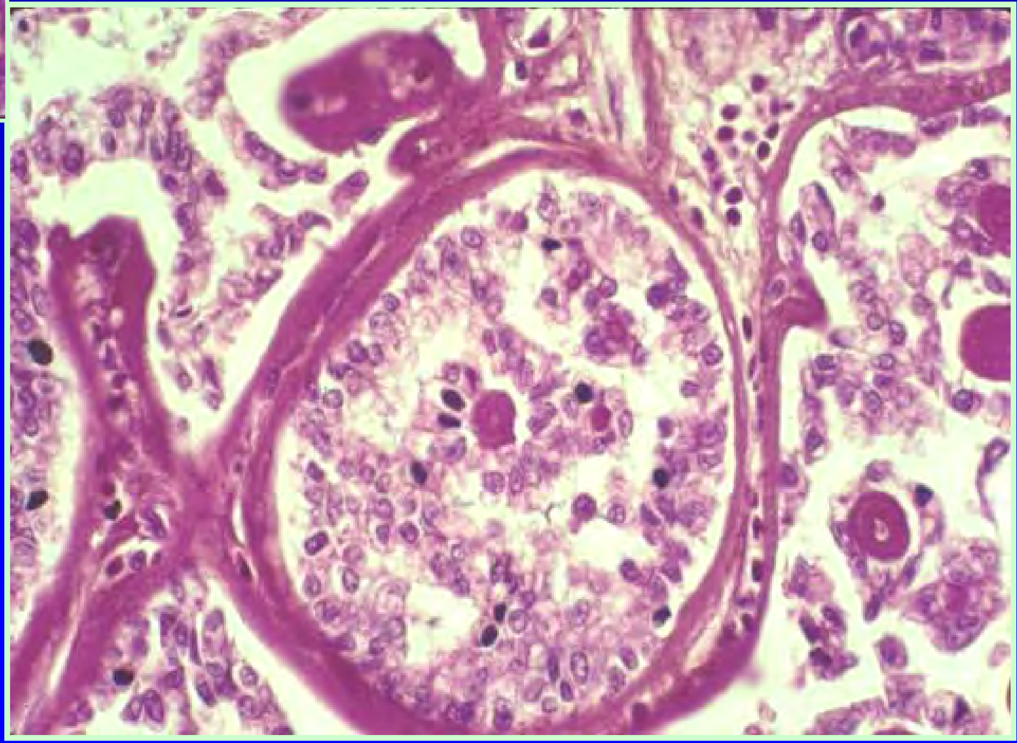
URE 5.34
ometrioid adenocarcinoma. The
cer shows complex glandular
itecture with back-to-back glands
). At high power, there is no mucin
duction, and pseudostratified oval
d vesicular nuclei are seen (B).



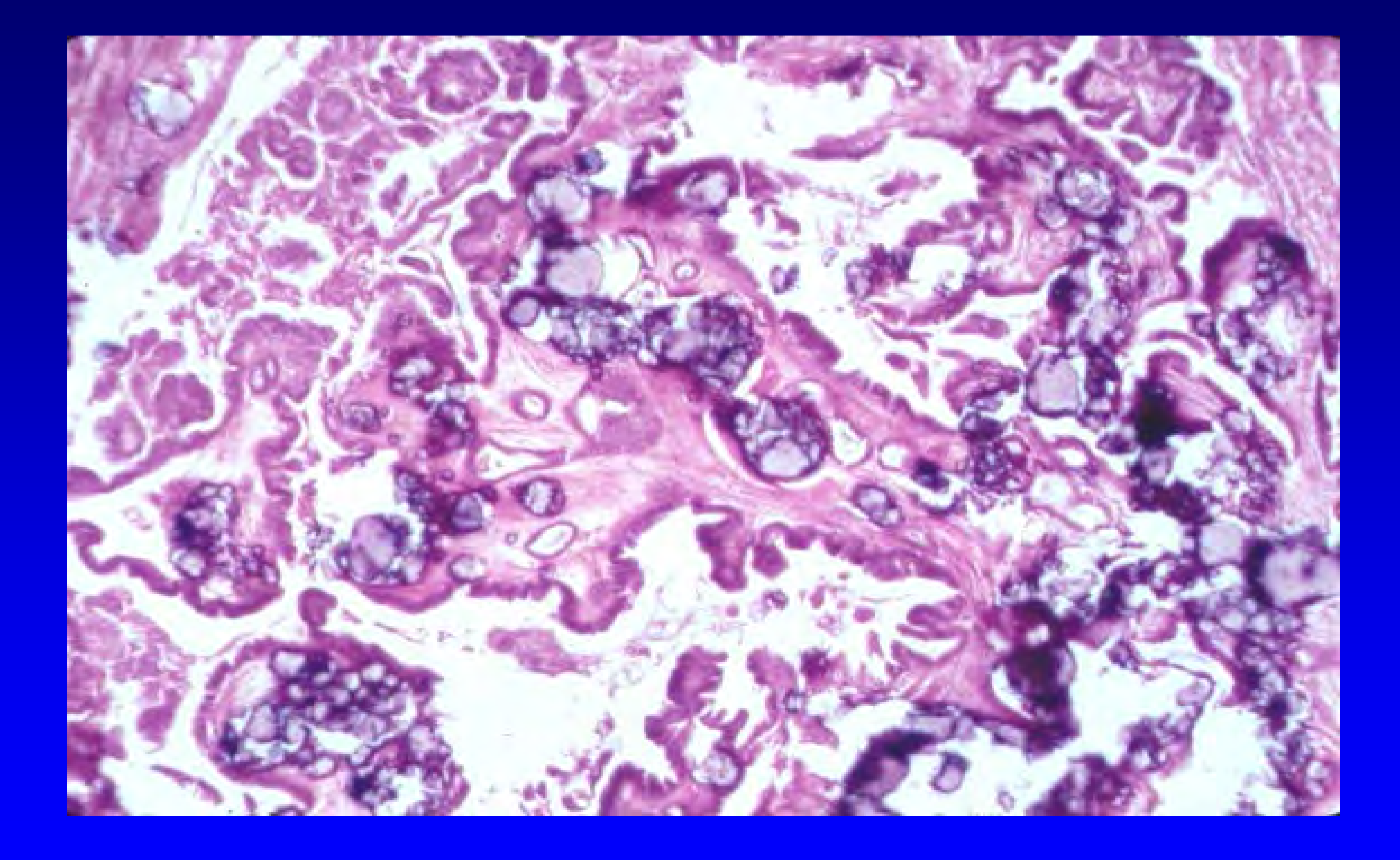




Adénocarcinome à cellules claires



Adénocarcinome séreux



Carcinome mésonéphrotique

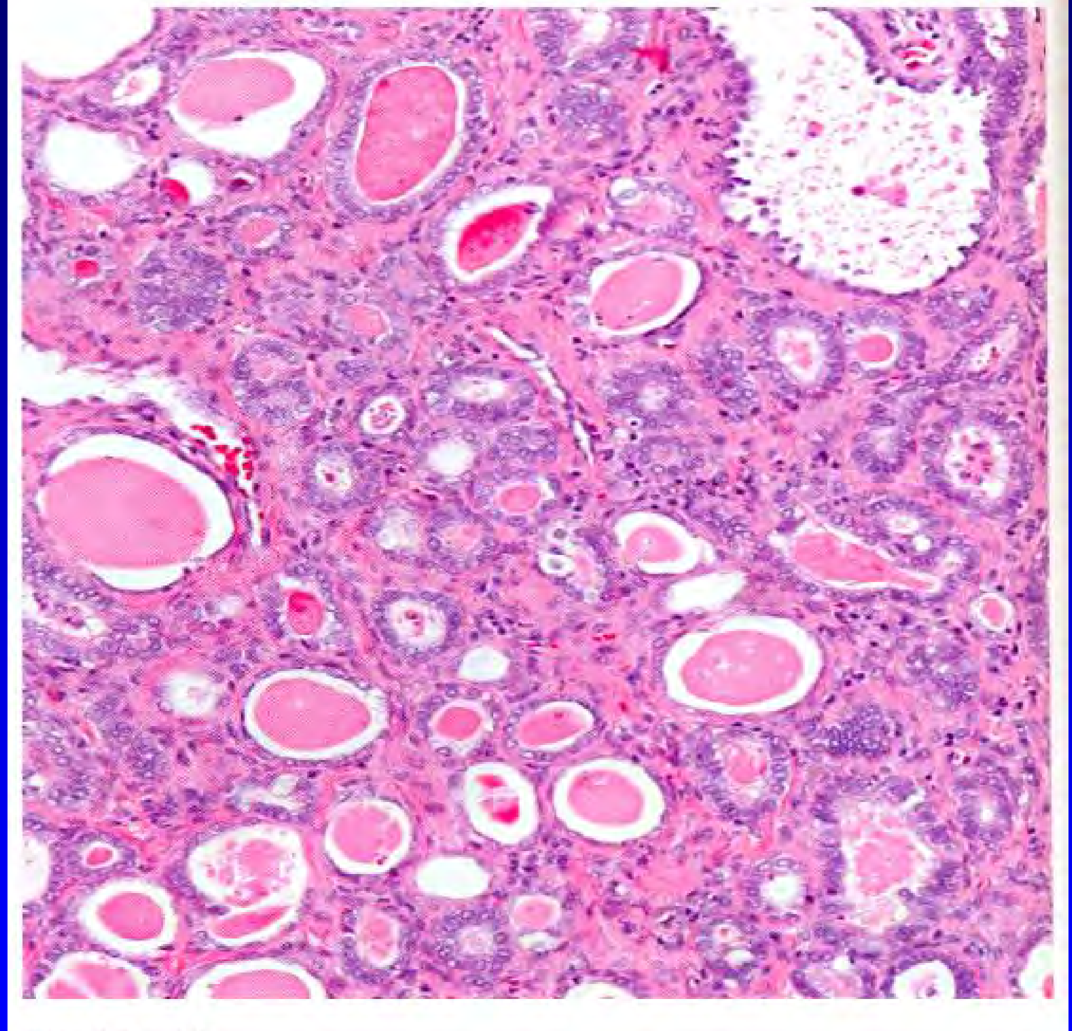
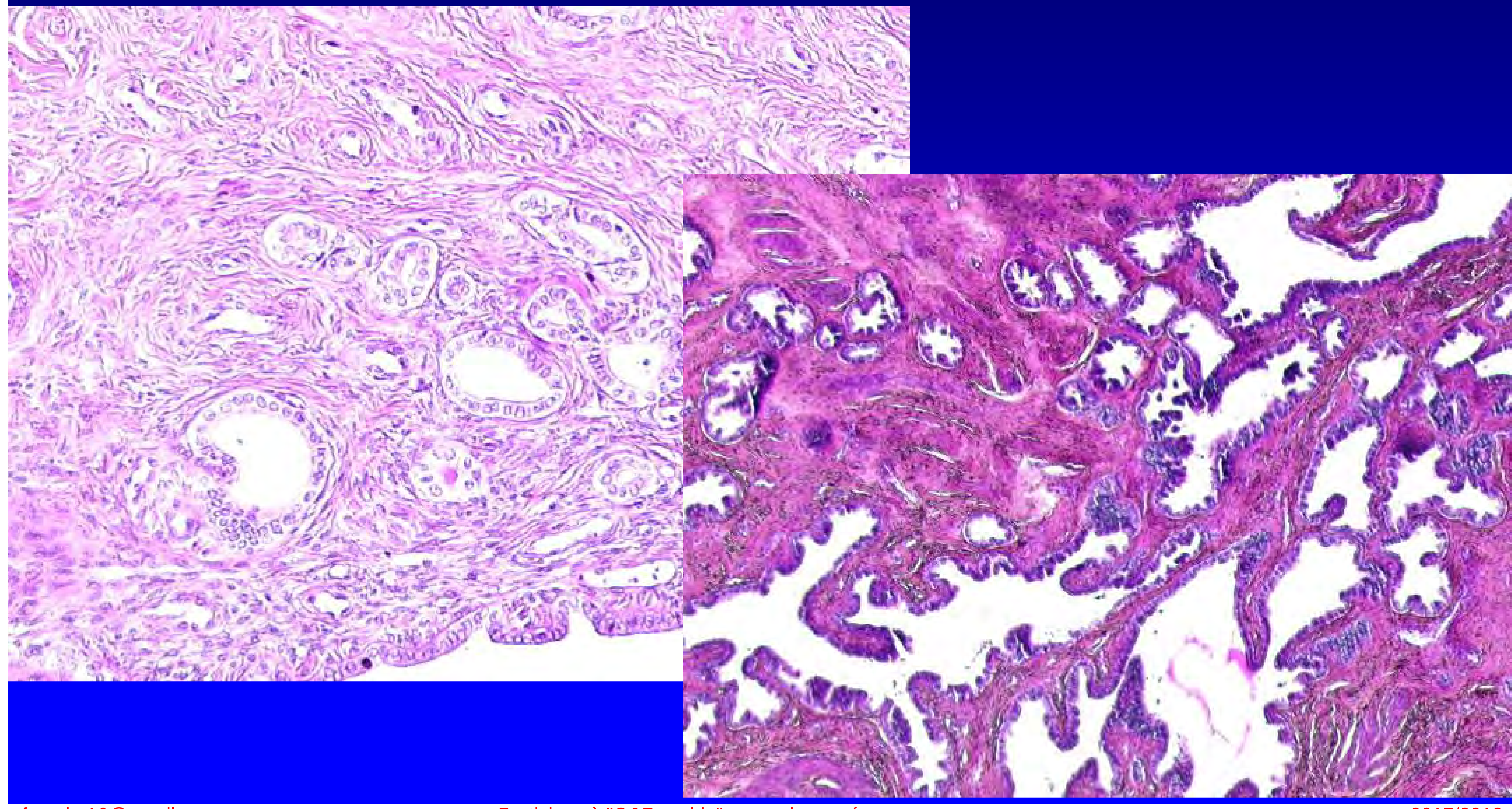


FIGURE 5.36

Mesonephric adenocarcinoma. Closely packed small to medium-sized tubules contain abundant intraluminal eosinophilic secretion. There is mild to moderate cytologic atypia.

Adénocarcinome mésonéphrotique



Autres cancers

- Carcinome muco-épidermoïde
- Carcinome cervical adénoïde kystique
- Carcinome peu différencié à cellules vitreuses (glassy cells)
- Carcinome neuro-endocrine
- Tumeur mixte mésodermique (mullérienne)
- Sarcome botryoïde

Carcinome adéno-squameux

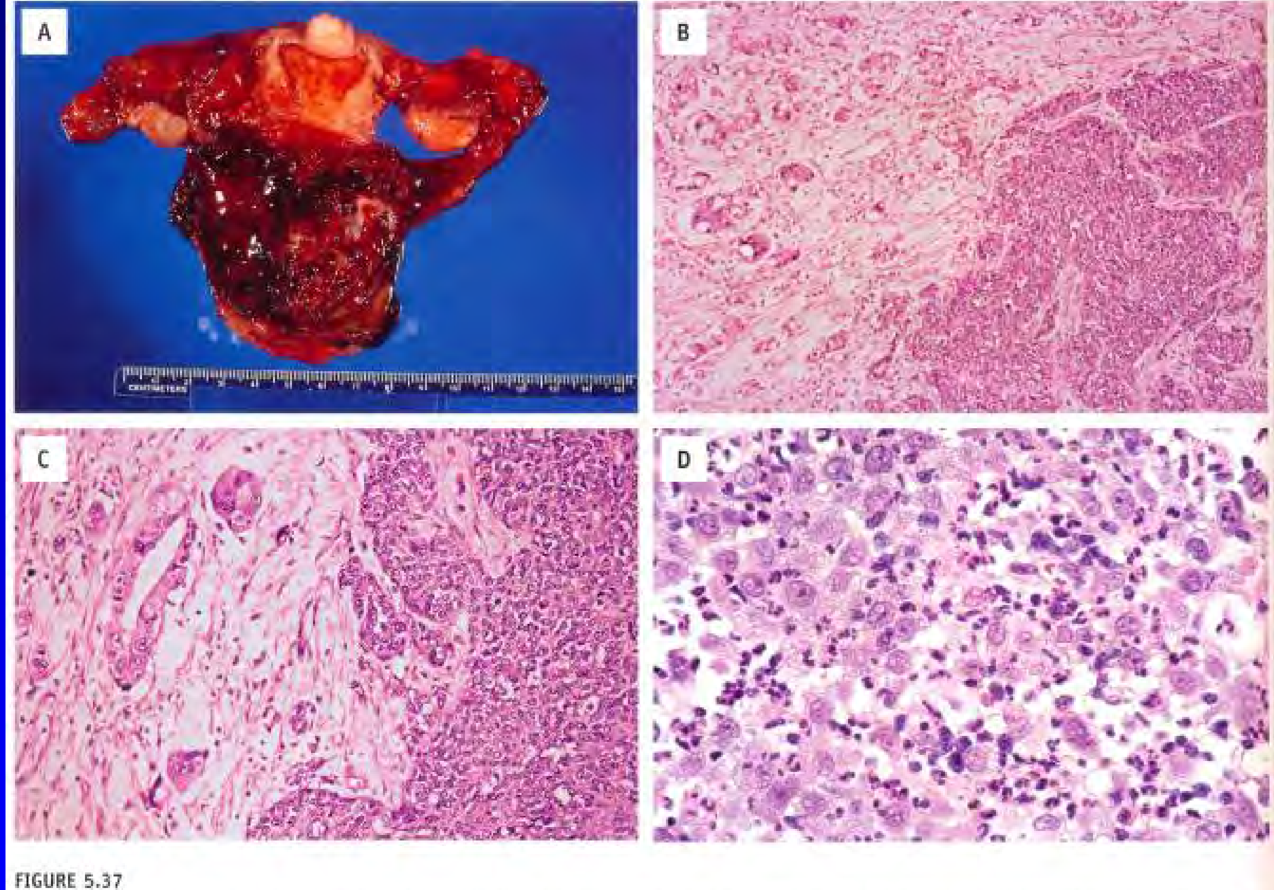


FIGURE 5.37

Adenosquamous carcinoma. A large, fungating, hemorrhagic mass occupies the cervix and extends into the lower uterine segment (A). Distinct squamous (right) and glandular (left) components are seen (B). Both elements have overt malignant cytologic features and focally merge (C). Glassy cell carcinoma. Cells with large vesicular nuclei and prominent nucleoli are admixed with an acute inflammatory infiltrate containing many eosinophils (D).

Carcinome adénosquameux

Carcinome adénoïde basal

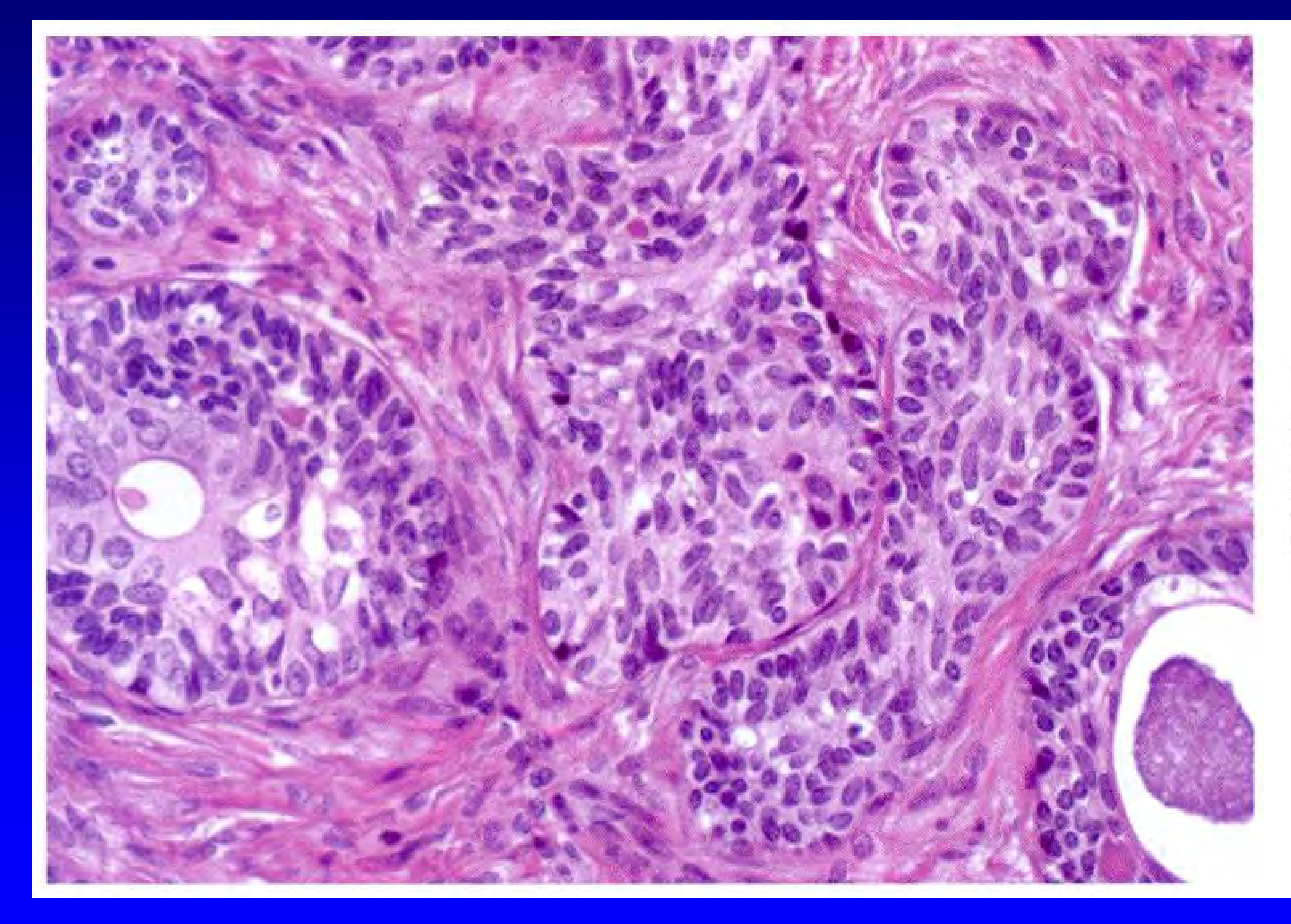
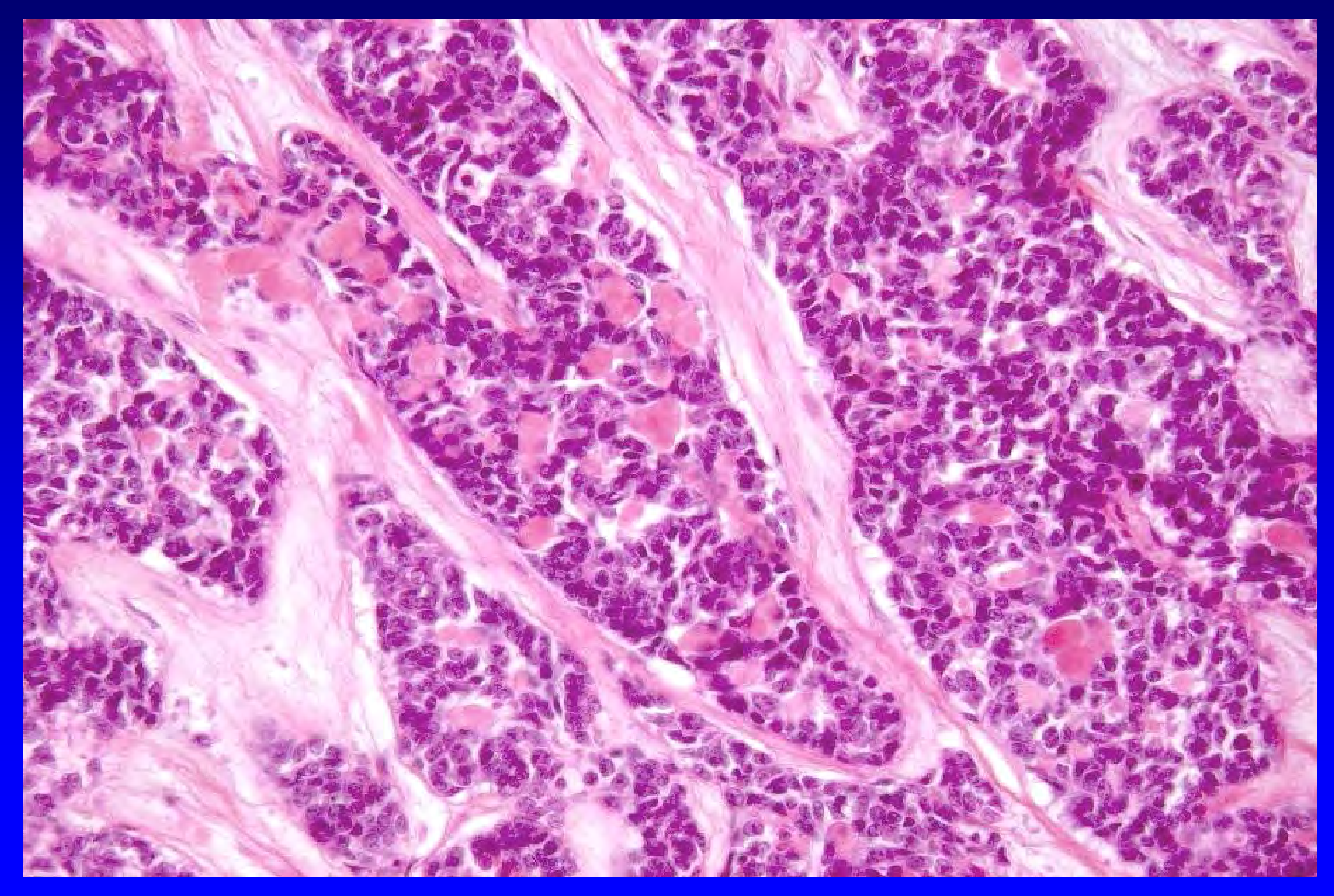


FIGURE 5.39

Adenoid basal carcinoma. Small nests, some of them with a central lumen, are composed of cytologically bland cells that palisade at the periphery of the nests.

CARCINOME ADENOIDE KYSTIQUE: CYLINDROME: biopsie



Glassy cell carcinoma

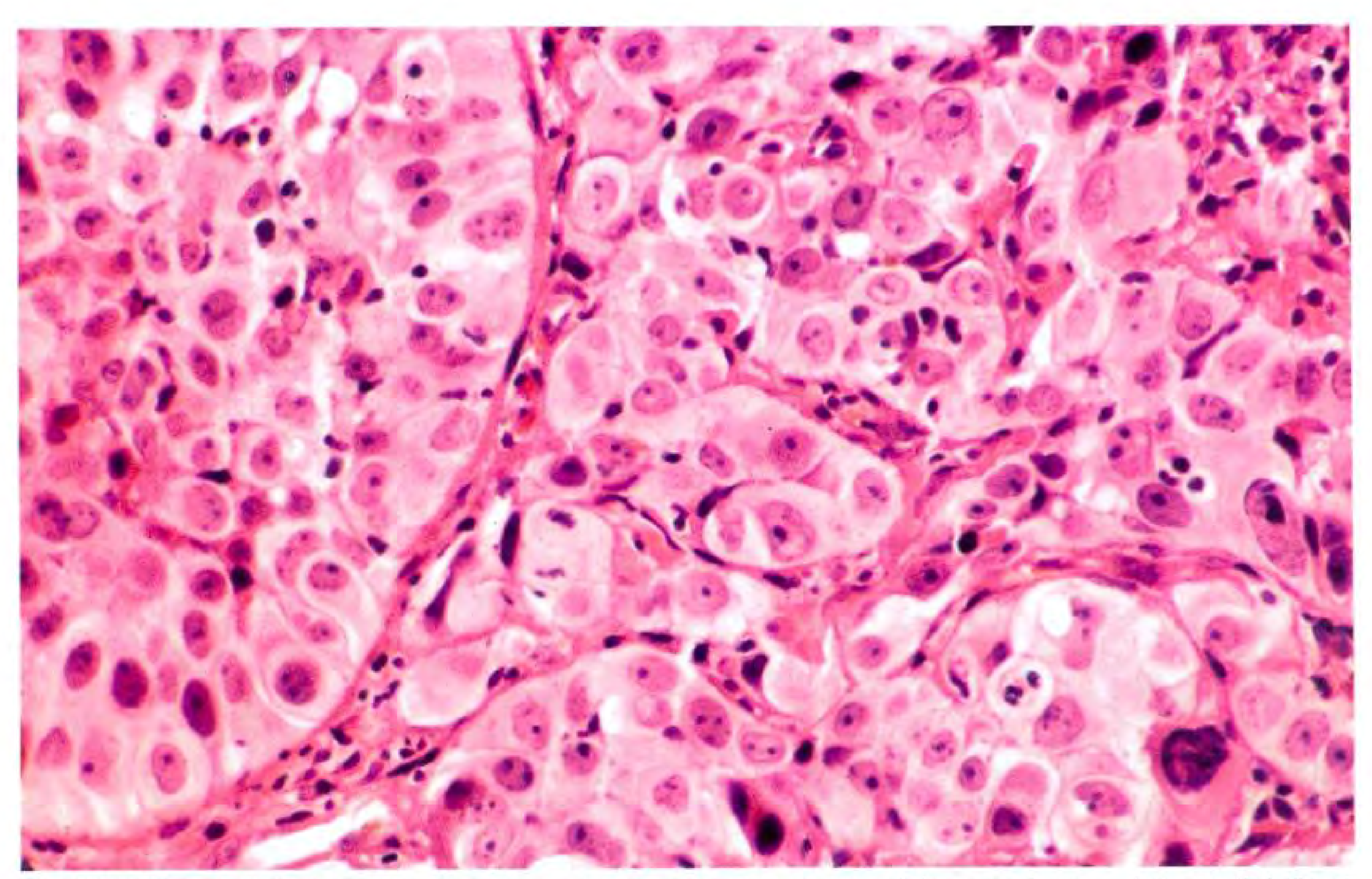
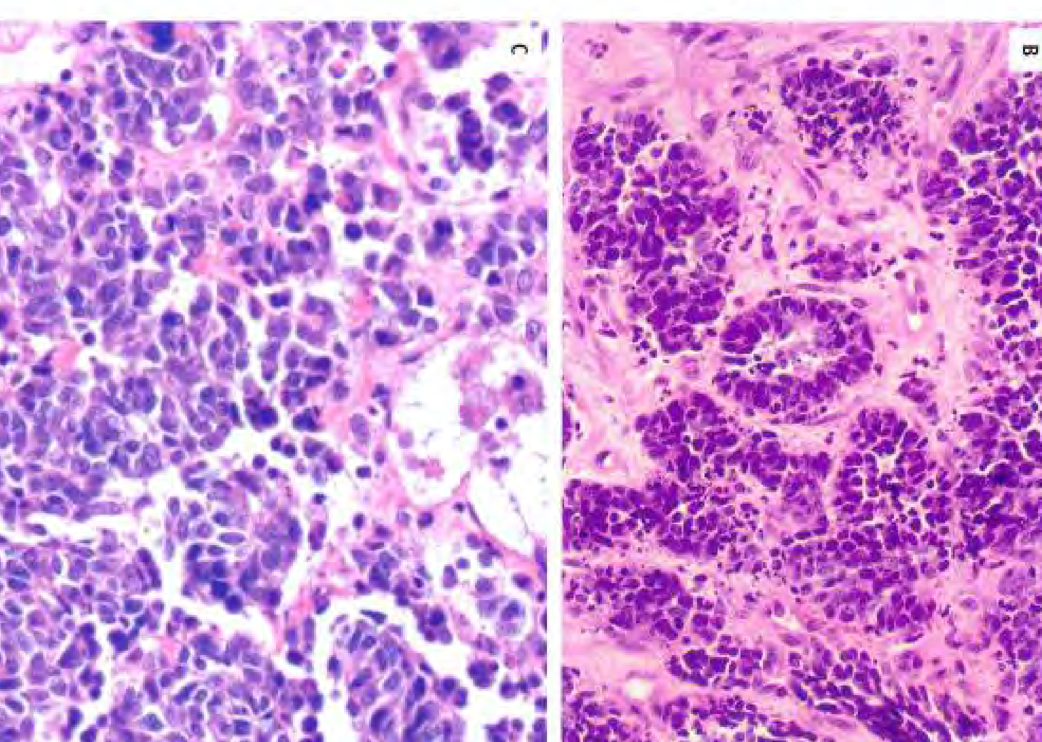


Fig. 5.30 Glassy cell carcinoma. Note the ground glass appearance of the cytoplasm and the well defined cytoplamic membranes.

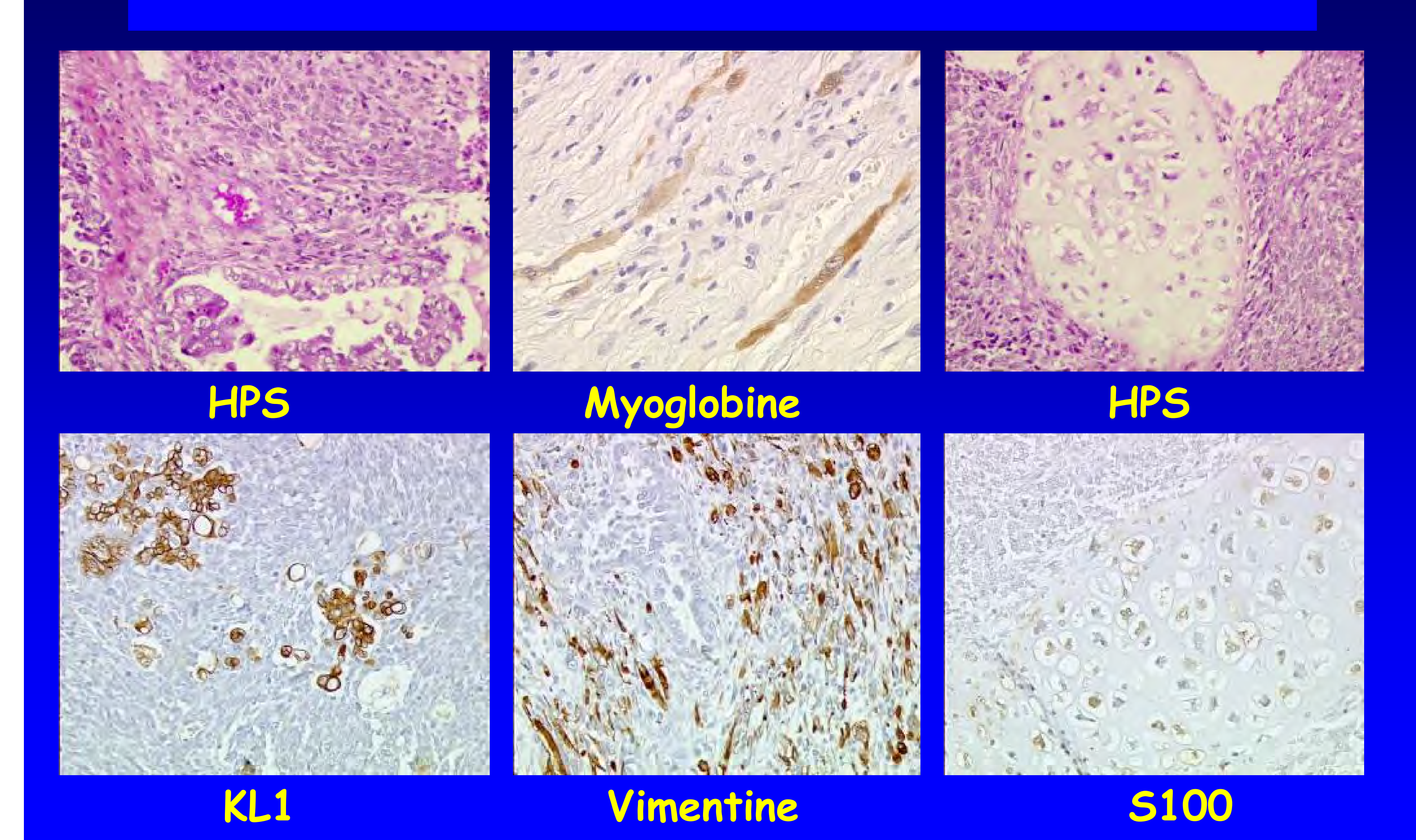
Carcinome neuro-endocrine

FIGURE 5.40
Small cell carcinoma. A large polypoid tumor is replacing the posterior cervical lip (A). It is composed of irregular nests of small cells (B). The cells have markedly increased nuclear-to-cytoplasmic ratio, nuclear hyperchromasia, finely stippled chromatin, and numerous apoptotic bodies (C).





Tumeur müllerienne mixte



Adénosarcome mullerien

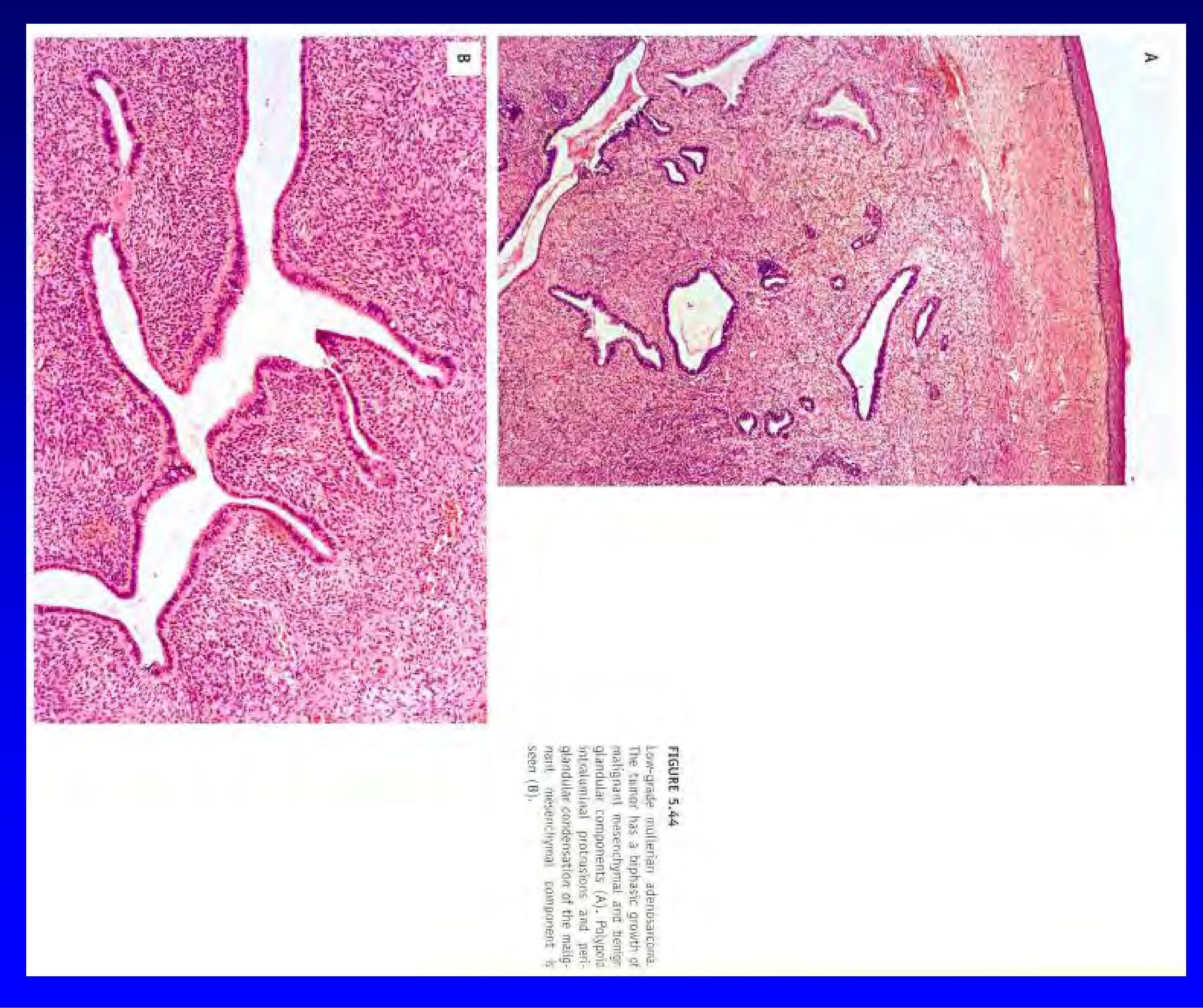
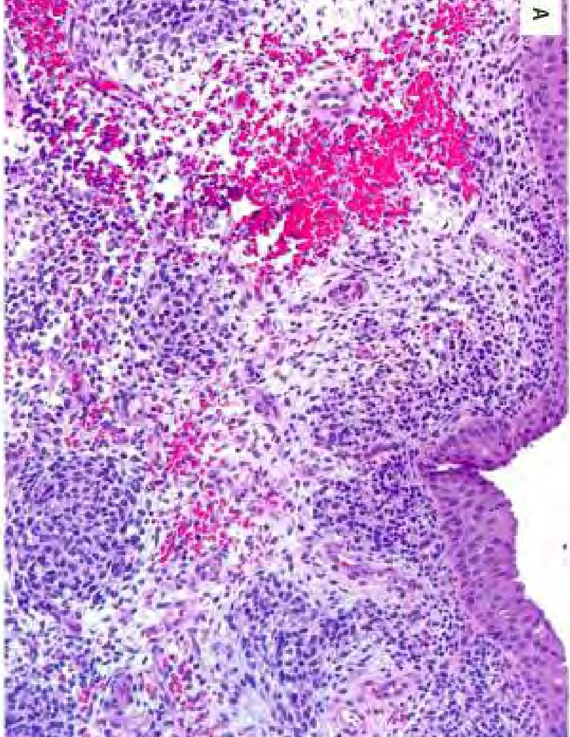
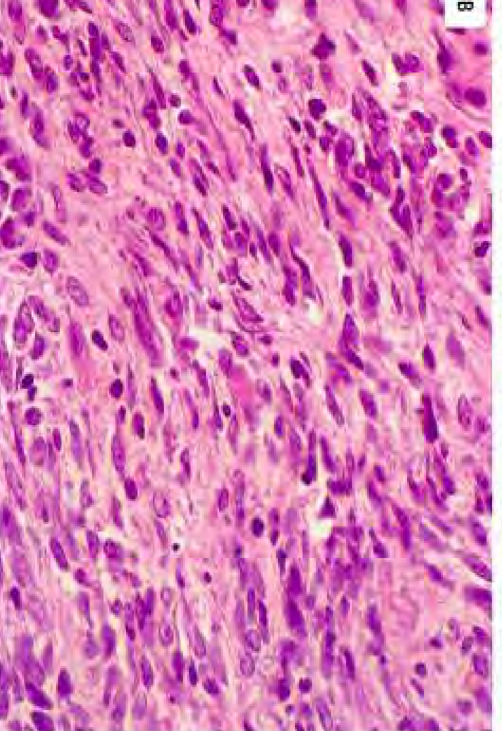


FIGURE 5.44
Low-grade mullerian adenosarcoma. The tumor has a biphasic growth of malignant mesenchymal and benign glandular components (A). Polypoid intraluminal protrusions and periglandular condensation of the malignant mesenchymal component is seen (B).

Sarcome botryoïde





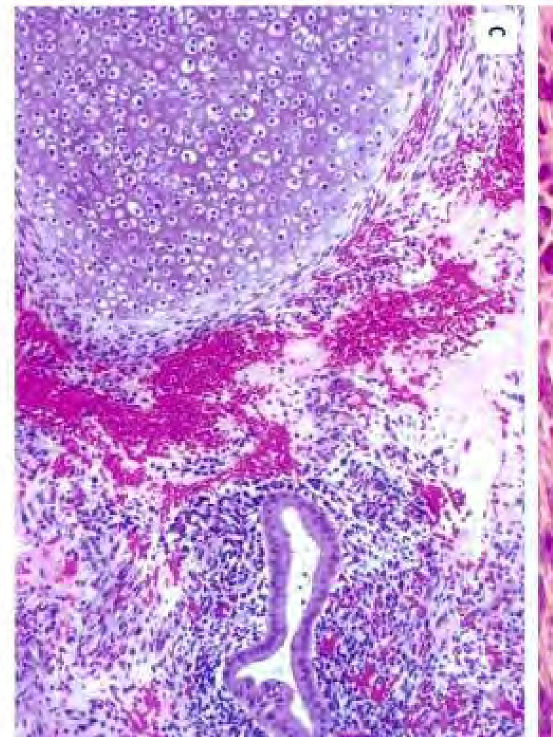
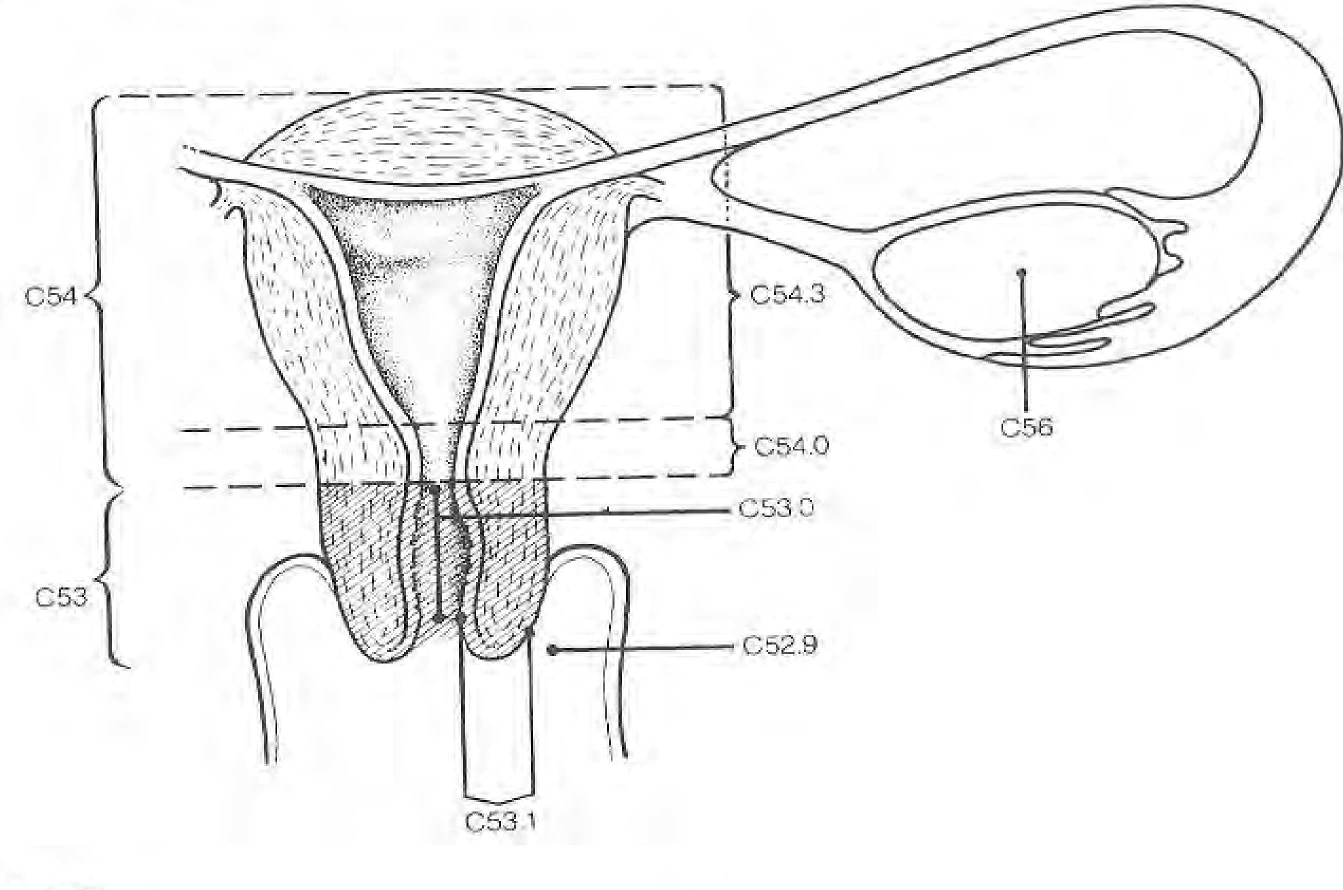


FIGURE 5.43
Sarcoma botryoides (embryonal rhabdomyosarcoma). There is subepithelial condensation of primitive small cells resulting in the characteristic "cambium layer" (A). Focal skeletal muscle differentiation is seen in the background of small undifferentiated cells (B). A nodule of fetal-type cartilage is also present (C).

Classification pTNM



Summary

TNM	Cervix Uteri	FIGO
Tis	In situ	0
T1	Confined to uterus	I
T1a	Diagnosed only by microscopy	IA
T1a1	Depth ≤3 mm, horizontal spread ≤7 mm	IA1
T1a2	Depth >3–5 mm, horizontal spread ≤7 mm	IA2
T1b	Clinically visible or microscopic lesion, greater than T1a2	IB
T1b1	≤4 cm	IB1
T1b2	>4 cm	IB2
T2	Beyond uterus but not pelvic wall or lower third vagina	II
T2a	No parametrium	IIA
T2b	Parametrium	IIB
T3	Lower third vagina/pelvic wall/hydronephrosis	III
T3a	Lower third vagina	IIIA
T3b	Pelvic wall/hydronephrosis	IIIB
T4	Mucosa of bladder/rectum; beyond true pelvis	IVA
N1	Regional	—
M1	Distant metastasis	IVB

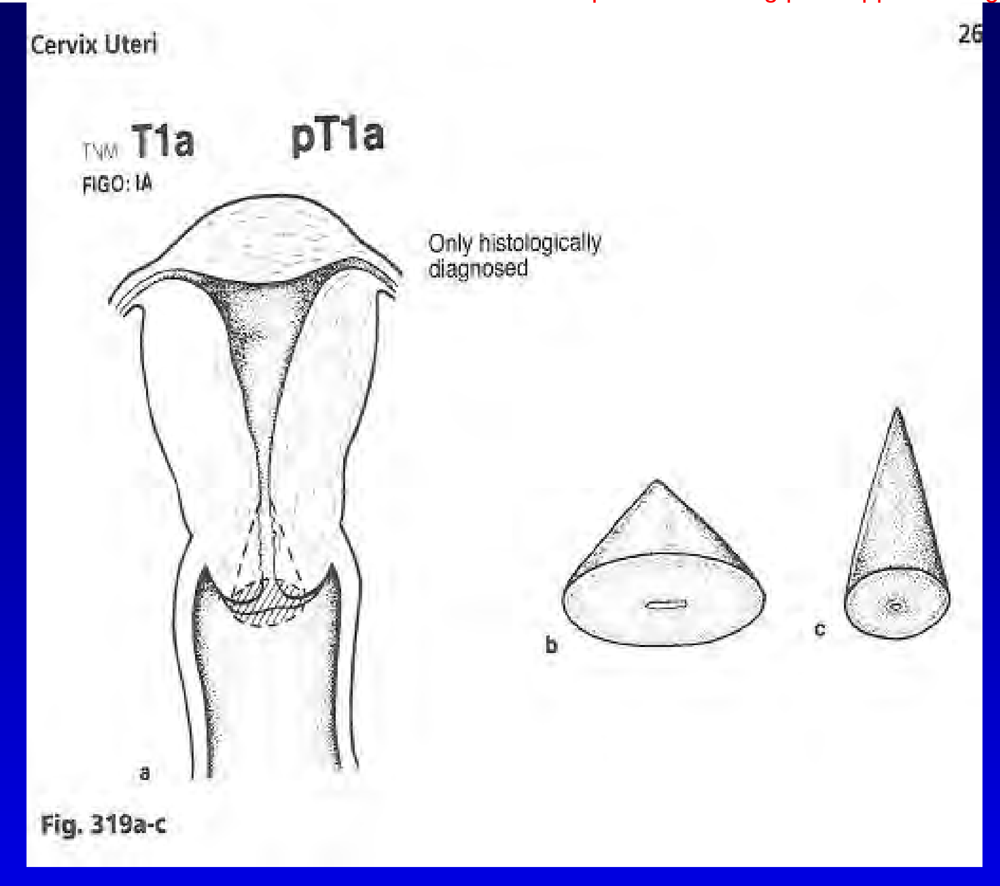


Fig. 319a-c

T1a1: 7mm/3mm de profondeur
T1a2 : 7mm/3-5 mm de profondeur

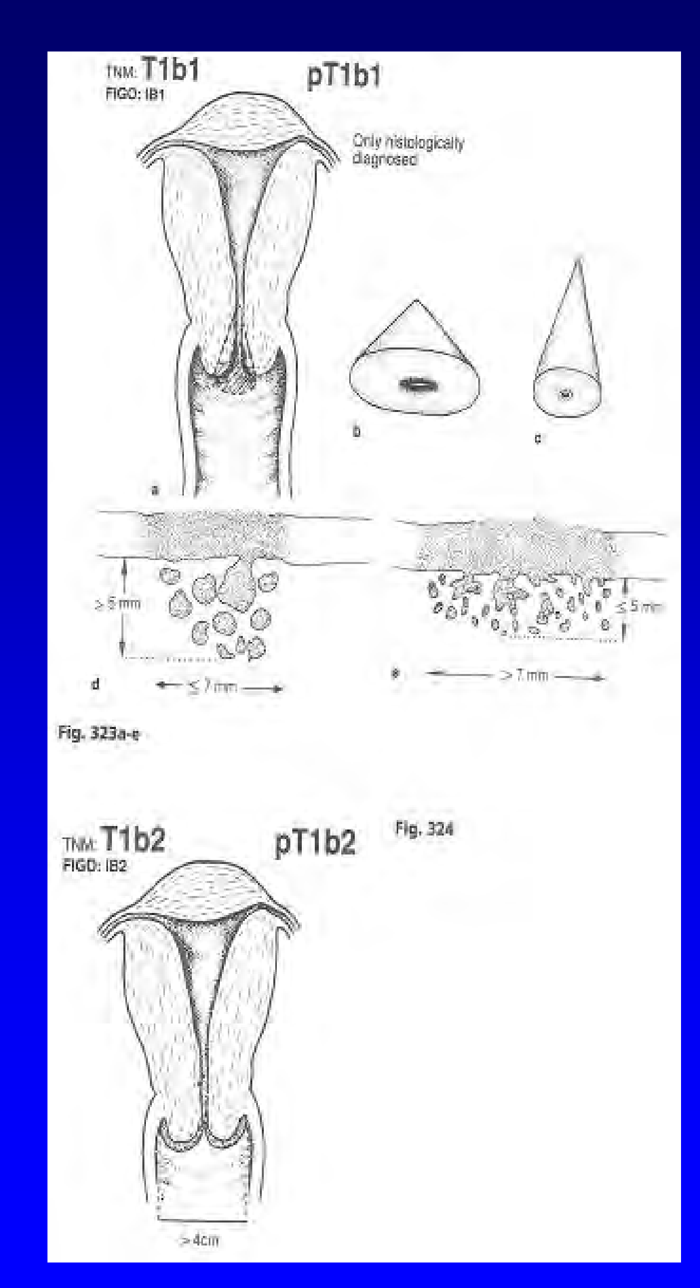


Fig. 323a-e

Fig. 324

T = pT

TNM: T2a

FIGO: IIA

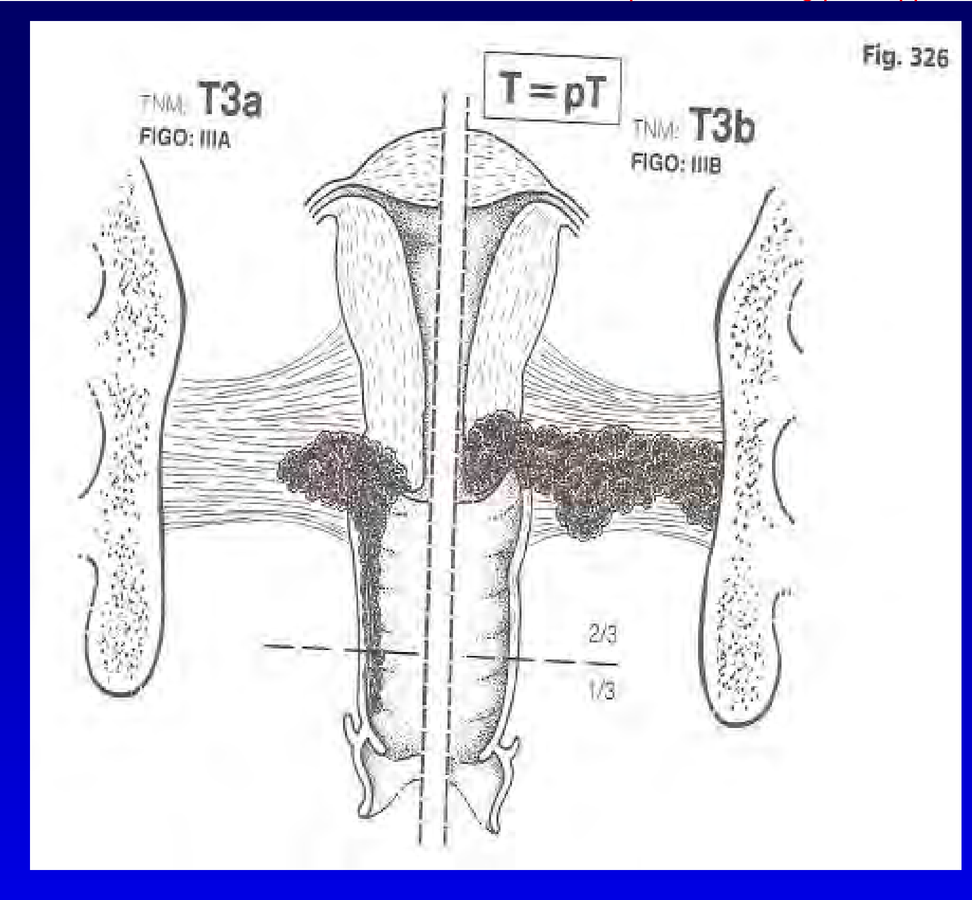
TNM: T2b

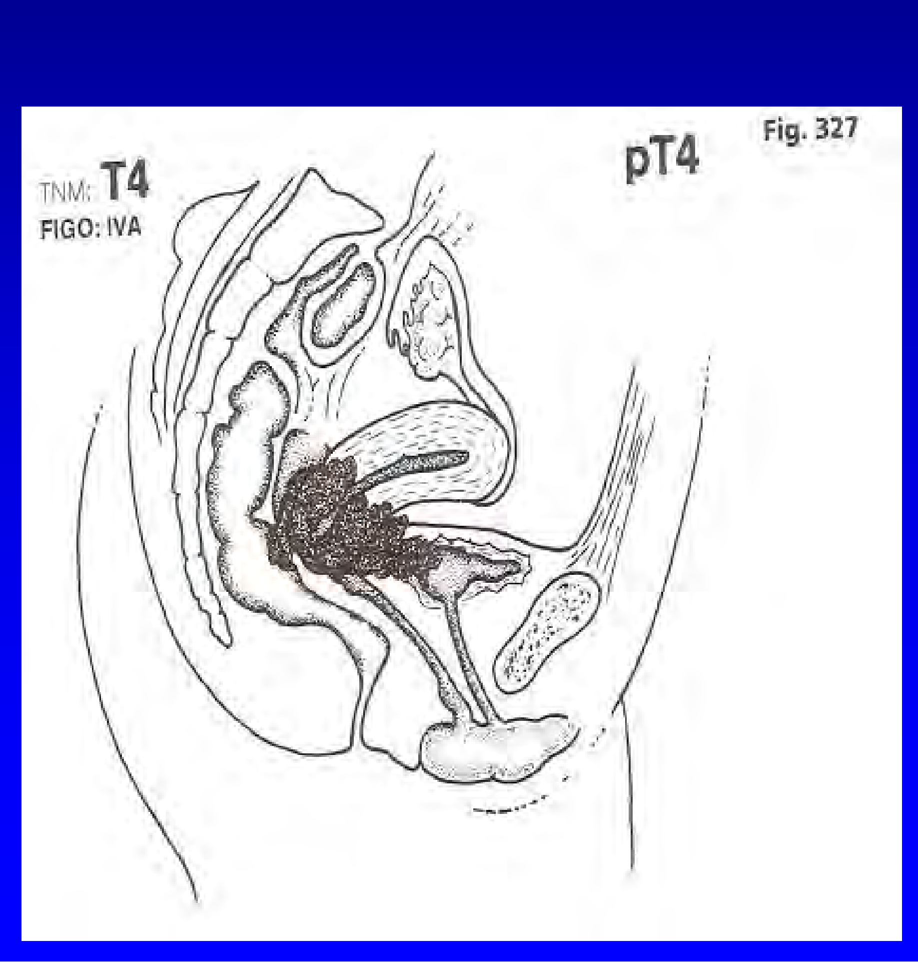
FIGO: IIB

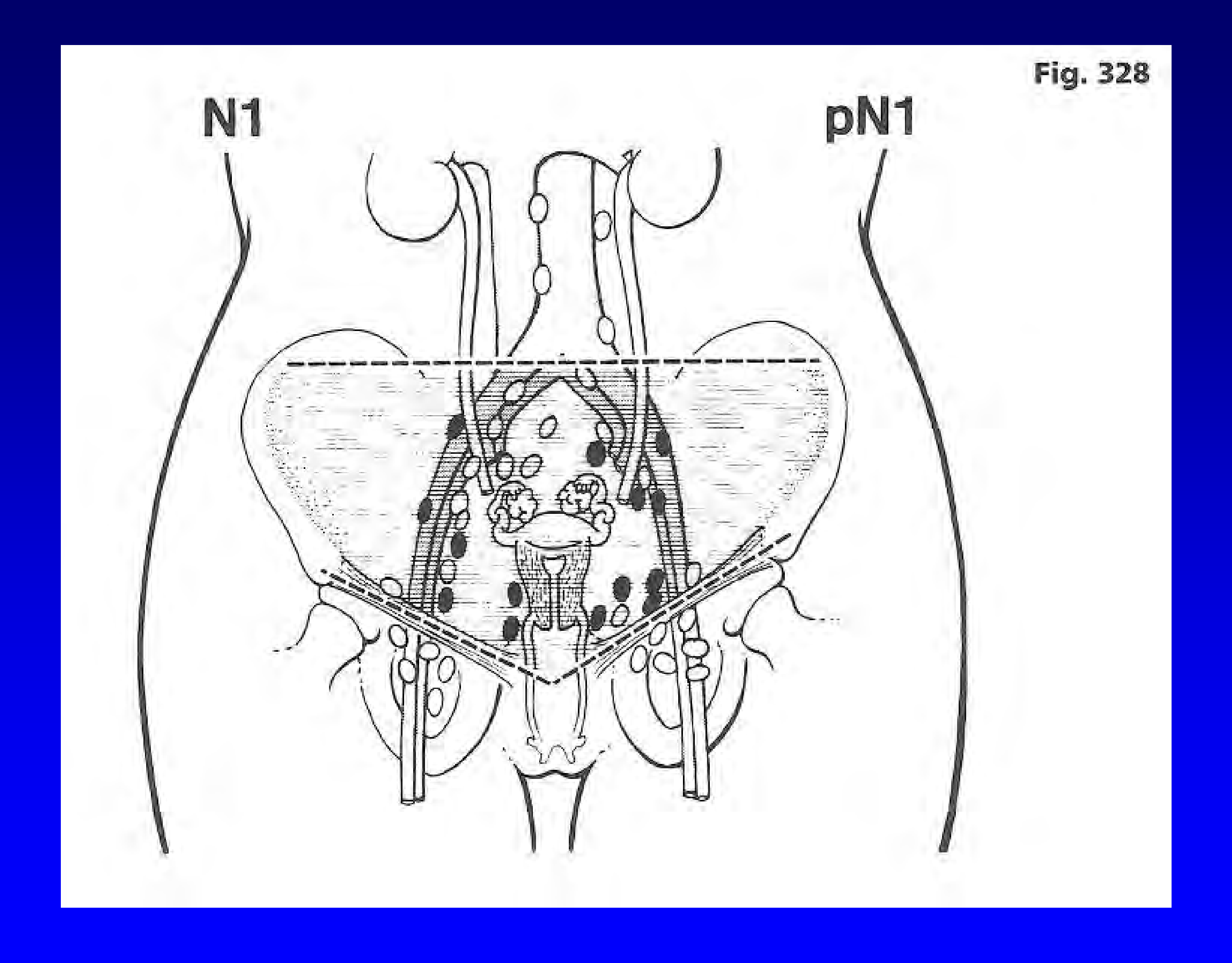
2/3

1/3

Fig. 325


Fig. 326
T = pT
TNM: T3a
FIGO: IIIA
TNM: T3b
FIGO: IIIB
2/3
1/3


Fig. 327
pT4
TNM: T4
FIGO: IVA


Fig. 328
N1
pN1

Adénocarcinome du col

- Évolution
  - Identique au carcinome malpighien
  - Récidives locales fréquentes
  - Métastases ganglionnaires et vaginales plus précoces
  - Traitement
    - Irradiation
    - Hystérectomie
    - Complications et causes de décès identiques à celles des cancers épidermoïdes

EVOLUTION

- **extension loco-regionale :**
  - 40 % des carcinomes invasifs - jonction avec carcinome in situ :
  - vagin, paramètre, corps de l'utérus, vessie, rectum, uretères
- **lymphatique :**
  - ganglions iliaques externes et obturateurs, hypogastriques et sacrés
- **métastases :**
  - foie, poumons, os, cerveau, rein, surrénales.

COMPLICATIONS POST-THÉRAPEUTIQUES :

- **chirurgie :**
  - phlébites
  - embolies
  - sténoses urétérales
  - rétention incontinence vésicale.
- **radiothérapie :**
  - sclérose urétérale, vésicale, rectale
  - fistules
  - décalcification osseuse.
- **Décès par métastases cachexie etc...**

PRONOSTIC

- Stades selon la FIGO
  (Fédération Internationale Gynécologique et Obstétrique).
- Survie à 5 ans :
- 76.6% tous stades confondus
  - 100 % stade 0
  - 80 % stade 1 au col (limité) :
    - IA1 = invasion au microscope (3mm/7mm)
    - IA2 = 7mm de long X 5 mm profondeur
    - IB = invasion plus étendue
  - 49% stade II
  - 34% stade III
  - 3.3% stade IV
- Selon la différenciation
  - 92, 73 et 66% (bien, moyennement et peu différencié)
- Selon le statut ganglionnaire
  - 92% N-
  - 65% N+

FIGO

- **Stade I: carcinome confiné au col**
  - IA: carcinome invasif (microscope) invasion 7 mm de large/5 mm de profondeur
    - IA1: < ou = 3 mm de profondeur/7 mm de large
    - IA2: > 3 mm mais < à 5mm de profondeur/ < 7mm large
  - IB: carcinome invasif cliniquement visible ou cancer préclinique >3 mm de profondeur et > 7mm de large
    - IB1: < ou = 4 cm (plus grande dimension)
    - IB2: > à 4 cm (plus grande dimension)
- **Stade II: carcinome infiltrant au-delà de l'utérus mais pas le mur pelvien ou le 1/3 inférieur du vagin**
  - IIA: sans invasion des paramètres
    - IIA1: < ou = 4 cm
    - IIA2: > 4 cm
  - IIB: avec invasion des paramètres
- **Stade III: tumeur avec invasion du mur pelvien, le 1/3 inférieur du vagin ou avec atteinte rénale (hydronéphrose)**
  - IIIA: 1/3 inférieur du vagin mais pas le mur pelvien
  - IIIB: mur pelvien et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel
- **Stade IV: cancer étendu au pelvis, vessie, rectum**
  - IVA: organes adjacents
  - IVB: atteintes d'organes à distance